

**OBTENCION DE UN SUSTITUTO ÓSEO DE FOSFATO TRICÁLCICO Y
QUITOSANA CON REFUERZO DE CELULOSA**

**MARTHA LILIANA FAJARDO VELASCO
ANA MARIA LAMA MEJÍA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE AUTOMÁTICA Y ELECTRÓNICA
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA
SANTIAGO DE CALI
2010**

**OBTENCION DE UN SUSTITUTO ÓSEO DE FOSFATO TRICÁLCICO Y
QUITOSANA CON REFUERZO DE CELULOSA**

**MARTHA LILIANA FAJARDO VELASCO
ANA MARIA LAMA MEJÍA**

**Trabajo de grado para optar el título de
Ingeniero Biomédico**

**Director
CLARA EUGENIA GOYES LÓPEZ
Doctora en Ingeniería de materiales**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE AUTOMÁTICA Y ELECTRÓNICA
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA
SANTIAGO DE CALI
2010**

Nota de aceptación:

Aprobado por el Comité de Grado en cumplimiento de los requisitos exigidos por la Universidad Autónoma de Occidente para optar al título de Ingeniero Biomédico

PAOLA ANDREA NEUTA

Jurado

MIGUEL ÁNGEL HIDALGO

Jurado

CLARA EUGENIA GOYES LÓPEZ

Director

Santiago de Cali, 21 de Julio de 2010

DEDICATORIA

Nuestra tesis la dedicamos con todo cariño.

Primero que todo a Dios, a nuestros padres que nos dieron la vida y han estado con nosotros en todo momento, gracias por darnos una carrera para nuestro futuro y creer en nosotros. Los queremos con todo nuestro corazón y este trabajo que nos llevo largo tiempo realizarlo es para ustedes, solamente les estamos devolviendo lo que ustedes nos dieron en un principio.

Este trabajo también es dedicado a nuestros amigos y compañeros que nos apoyaron en todo momento y que han estado a nuestro lado de manera incondicional.

AGRADECIMIENTOS

En general quisiéramos agradecer a todos y cada una de las personas que han vivido la realización de esta tesis.

A nuestras familias que nos dieron una carrera, una gran oportunidad de superación, y por todo su apoyo incondicional.

Todo nuestro agradecimiento a la directora de tesis la Doctora Clara Eugenia Goyes del Grupo de Investigación de Materiales Avanzados para Micro y Nano Tecnología IMAMNT por la dirección de este proyecto, sus sugerencias y confianza.

A la profesora Luz Elena Vinasco de la Pontificia Universidad Javeriana – Cali por todo su apoyo incondicional, sus conocimientos y aportes.

A la Doctora Luz Marina Florez por su conocimiento, sus sugerencias y por la celulosa.

A la profesora Sandra Arce, por todo lo que nos aportó, y por la quitosana y el fostato tricálcico que nos regaló.

A nuestra directora de programa la Doctora Paola Andrea Neuta por el apoyo incondicional y por toda la colaboración que nos brindó.

A todas las personas de la Universidad Autónoma de Occidente que participaron de alguna manera para que los resultados de esta tesis fueran los mejores.

Al Ingeniero Orlando Darío Morales por toda su colaboración.

Por último, es inevitable agradecer a la Universidad Autónoma de Occidente por brindarnos una excelente formación académica.

CONTENIDO

GLOSARIO	15
RESUMEN	22
INTRODUCCIÓN	23
1. PRELIMINARES	25
1.1 ESTADO DEL ARTE.....	25
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
1.3 OBJETIVO GENERAL	40
1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
1.5 JUSTIFICACIÓN.....	41
2. MARCO TEÓRICO	42
2.1. BIOMATERIALES, BIOCERÁMICOS, BIOPOLIMEROS	42
2.1.1 Biomateriales.	42
2.1.1.1 Biocompatibilidad.	44
2.1.1.2 Aplicaciones de los biomateriales.	45
2.1.1.3 Clasificación de los biomateriales.	45
2.2. CERÁMICAS DE FOSFATO DE CALCIO	51
2.2.1 Fosfato tricálcico.....	53
2.2.2 Cementos de fosfatos de calcio.....	54
2.3. QUITOSANA	55
2.3.1 Breve reseña histórica sobre la quitosana.	55

2.3.2 Obtención de la quitosana.	56
2.3.3 Estructura química.	57
2.3.4 Propiedades físico-químicas de la quitosana.....	57
2.3.5 Usos de la quitosana.	58
2.4. CELULOSA	61
2.4.1 Estructura molecular de la celulosa.	62
2.4.2 La celulosa como fuente de energía.	63
2.4.3 Clasificación de la celulosa.....	63
2.4.3.1 Por el proceso de obtención.....	63
2.4.3.2 Por las fibras	64
2.4.4 Celulosas modificadas	66
2.4.5 Obtención de celulosa.	66
2.5. EL HUESO Y SUS PROPIEDADES.....	69
2.5.1 El hueso.....	70
2.5.2 Tipos de hueso.	71
2.5.3 Osteogénesis.....	74
2.5.4 Fisiología del hueso.	74
2.5.5 Propiedades mecánicas del hueso.	75
2.5.6 Porosidad.....	77
2.5.7 Funciones del hueso.....	77
3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	79
3.1. PRODUCCIÓN.....	79

3.2. CARACTERIZACIÓN	81
3.2.1 Caracterización en cuanto a pH.....	81
3.2.2 Caracterización mecánica.....	83
3.2.3 Caracterización morfológica.	85
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	88
4.1. PRUEBAS DE pH.....	88
4.1.1 Resultados de las pruebas de pH.	88
4.1.2 Comentarios de los resultados obtenidos.	88
4.2. ENSAYOS DE COMPRESIÓN.....	88
4.2.1 Resultados obtenidos del ensayo de compresión.....	88
4.2.2 Análisis del ensayo de compresión.....	92
4.2.2.1 Análisis estadístico de la Resistencia a la Compresión.....	93
4.2.2.2 Validación de los supuestos del análisis de varianza realizado para la Resistencia a la Compresión.....	98
4.2.2.3 Análisis estadístico de la Tenacidad.	100
4.2.2.4 Validación de los supuestos del análisis de varianza realizado para la Tenacidad.....	105
4.2.2.5 Análisis estadístico del Módulo de Young.	108
4.2.2.6 Validación de los supuestos del análisis de varianza realizado para el Módulo de Young.	113
4.3 CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA	115

4.3.1 Imágenes obtenidas de la caracterización morfológica de las fibras de celulosa.....	115
4.3.2 Imágenes obtenidas de la caracterización morfológica de las muestras M1 y M2.....	116
5. CONCLUSIONES	118
6. RECOMENDACIONES.....	119
BIBLIOGRAFÍA.....	120
ANEXOS	130

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Algunas aplicaciones en medicina y odontología de biomateriales sintéticos y naturales modificado	45
Tabla 2. Fórmula química, propiedades mecánicas y respuestas biológicas de algunas cerámicas empleadas como biomaterial	47
Tabla 3. Composición química referida al porcentaje en peso de cada elemento para HA y β -FTC	52
Tabla 4. Constantes del producto de solubilidad para β -FTC y HA	52
Tabla 5. Composición del hueso	70
Tabla 6. Tipos de Hueso	72
Tabla 7. Propiedades mecánicas del hueso	76
Tabla 8. Descripción de muestras	80
Tabla 9. Resultados de las pruebas de pH	88
Tabla 10. Resultados obtenidos a una velocidad de 25 mm/min	89
Tabla 11. Resultados obtenidos a una velocidad de 4 mm/min	89
Tabla 12. Resumen de los resultados obtenidos del ensayo de compresión (Tabla 10 y Tabla 11)	90
Tabla 13. Efectos e interacciones significativos para resistencia a la compresión	94
Tabla 14. Efectos e interacciones significativos para tenacidad	101
Tabla 15. Efectos e interacciones significativos para el módulo de Young	109
Tabla 16. Análisis de Varianza para el módulo de Young (MPa)	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Polímeros biodegradables de uso más generalizado	49
Figura 2. Esquema elemental de la producción de los derivados de la quitina	56
Figura 3. Estructura química de la quitina y la quitosana	57
Figura 4. Estructura de la celulosa; a la izquierda, β -glucosa; a la derecha, varias β -glucosa unidas	62
Figura 5. Esquema de las partes constitutivas de un hueso	73
Figura 6. Materiales utilizados: celulosa, quitosana y fosfato tricálcico	80
Figura 7. Molde para realizar las probetas	81
Figura 8. Preparación del agua neutralizada. Laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente	82
Figura 9. Medición del pH. Laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente	82
Figura 10. Ensayo de compresión. Laboratorio de mecánica de sólidos de la Universidad Autónoma de Occidente	83
Figura 11. Zona de deformación elástica vs zona de deformación plástica	84
Figura 12. Propiedades mecánicas obtenidas en el ensayo de compresión	85
Figura 13. Equipo Denton Vacuum Des IV, Laboratorio de SEM de la Universidad del Valle	87
Figura 14. Equipo SEM Jeol JSM 6490 LV de <i>Oxford Instruments</i> , Laboratorio de SEM de la Universidad del Valle	87

Figura 15. Resultados de las curvas Esfuerzo Vs. Deformación para las muestras ensayadas a una velocidad de 25 mm/min	90
Figura 16. Resultados de la Resistencia última a compresión, usando dos velocidades de ensayo	91
Figura 17. Resultados de la Tenacidad, usando dos velocidades de ensayo	91
Figura 18. Resultados del Módulo de Young, usando dos velocidades de ensayo	92
Figura 19. Gráfico de efectos para la variable resistencia a la compresión	93
Figura 20. Análisis de efectos principales para la variable resistencia a la compresión	95
Figura 21. Análisis de las interacciones dobles para la variable resistencia a la compresión	96
Figura 22. Análisis de las interacciones triples para la variable resistencia a la compresión	96
Figura 23. Análisis gráfico de contorno para la variable resistencia a la compresión	97
Figura 24. Análisis gráfico de superficie de respuesta para la variable resistencia a la compresión	97
Figura 25. Prueba de normalidad de Anderson Darling para la variable resistencia a la compresión	98
Figura 26. Prueba de igualdad de varianzas de Bartlett para la variable resistencia a la compresión	99
Figura 27. Gráfico de efectos para la variable tenacidad	101
Figura 28. Análisis de efectos principales para la variable tenacidad	102
Figura 29. Análisis de las interacciones dobles para la variable tenacidad	103

Figura 30. Análisis de las interacciones triples para la variable tenacidad	104
Figura 31. Análisis gráfico de contorno para la variable tenacidad	104
Figura 32. Análisis gráfico de superficie de respuesta para la variable tenacidad	105
Figura 33. Prueba de normalidad de Anderson Darling para la variable tenacidad	106
Figura 34. Prueba de igualdad de varianzas de Bartlett para la variable tenacidad	107
Figura 35. Gráfico de efectos para el módulo de Young	108
Figura 36. Análisis de efectos principales para el módulo de Young	110
Figura 37. Análisis de las interacciones dobles para el módulo de Young	111
Figura 38. Análisis de las interacciones triples para el modulo de Young	111
Figura 39. Análisis gráfico de contorno para el módulo de Young	112
Figura 40. Análisis gráfico de superficie de respuesta para el módulo de Young	112
Figura 41. Prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov para el modulo de Young	113
Figura 42. Prueba de igualdad de varianzas de Levene para el módulo de Young	114
Figura 43. Imagen SEM de la fibra de celulosa	115
Figura 44. Acercamiento de imagen SEM de la fibra de celulosa	116
Figura 45. Imagen SEM de las muestras M1 y M2 a 10 μm	117
Figura 46. Imagen SEM de las muestras M1 y M2 a 5 μm	117
Figura 47. Imagen SEM de las muestras M1 y M2 a 1 μm	117

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Norma ASTM D 6739. Standard Test Method for Silica-pH Value	130
Anexo B Norma ASTM F 451. Standard Specification for Acrylic Bone Cement	132
Anexo C. Tablas de Durbin Watson	135

GLOSARIO

ACETATO DE CELULOSA: Termoplástico incoloro y amorfo que se usa en la industria gráfica y en la fabricación de películas fotográficas.

ACETILACIÓN: Reacción química en la que una molécula pequeña que se llama grupo acetil se añade a otras moléculas. La acetilación de proteínas puede afectar el modo en que estas actúan en el cuerpo.

ACETILO: Grupo funcional, específicamente un radical, el acilo del ácido acético, con fórmula química -COCH_3 .

ÁLCALI: Hidróxido de amonio o de los metales alcalinos, que pueden actuar como bases enérgicas debido a que son muy solubles en agua: álcalis cáusticos.

ALEATORIZACIÓN: Hace parte de los principios básicos del diseño de experimentos y la validez del análisis de los datos se apoya en estos principios. Consiste en hacer corridas experimentales en orden aleatorio (al azar); este principio aumenta la posibilidad de que el supuesto de independencia de los errores se cumpla.

ANASTOMOSIS: Es una conexión quirúrgica entre dos estructuras. Generalmente quiere decir una conexión creada entre estructuras tubulares, como los vasos sanguíneos o las asas del intestino.

BIOACTIVIDAD: Capacidad del material de permitir un enlace fuerte y directo del tejido vivo con su superficie.

BIOACTIVOS: Materiales duraderos que pueden sufrir interacciones interfaciales con los tejidos circundantes.

BIOADHESIVO: Es un material capaz de unir una superficie biológica con otra (cornea, piel, vasos sanguíneos, encía, etc.) o con un biomaterial (prótesis).

BIOCERÁMICA: Material cerámico diseñado para lograr un comportamiento fisiológico específico al ser usado en la construcción de implantes, prótesis u órganos ratificales internos.

BIOCOMPATIBILIDAD: Capacidad de un material para desempeñarse en una aplicación específica con una respuesta apropiada del sistema biológico huésped.

BIODEGRADACIÓN: Alteración sufrida por el biomaterial o dispositivo implantado que implica la pérdida de su integridad o capacidad de funcionamiento al ser expuesto al medio fisiológico natural o simulado.

BIOINERCI: Capacidad de un material de no inducir, o sólo inducir una respuesta mínima del sistema inmunológico del organismo aceptor. La bioinercia está dada por su estabilidad química y mecánica en el medio biológico.

BIOMATERIAL: Material sintético, natural o natural modificado, destinado a estar en contacto e interactuar con el sistema biológico.

BIOMOLÉCULA: Compuesto químico que se encuentra en los organismos vivos. Están formadas por sustancias químicas compuestas principalmente por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, sulfuro y fósforo.

BIOREABSORCIÓN: Proceso mediante el cual los biomateriales son degradados en el medio biológico y los productos de degradación son eliminados o completamente metabolizados.

BLOQUEO: Hace parte de los principios básicos del diseño de experimentos y la validez del análisis de los datos se apoya en estos principios. Es nulificar o tomar en cuenta en forma adecuada todos los factores que pueden afectar la respuesta observada.

CELOBIOSA: Azúcar doble (disacárido) formado por dos glucosas unidas por los grupos hidroxilo del carbono 1 en posición beta de una glucosa y del carbono 4 de la otra glucosa.

CELULOIDE: Nombre comercial del material plástico nitrato de celulosa, que se obtiene usando nitrocelulosa y alcanfor.

CITOQUINAS: Conjunto de proteínas de pequeño peso molecular sintetizadas por multitud de células especialmente las células del sistema inmune. Su función es inmunorreguladora siendo fundamentales en la comunicación y en las interacciones que establecen las células del sistema inmune entre sí y con otras células.

CONSTIPACIÓN: Consiste en la eliminación de heces mediante deposiciones escasas, difíciles de expulsar o demasiado infrecuentes.

DISEÑO DE EXPERIMENTOS: Aplicación del método científico para generar conocimiento acerca de un sistema o proceso, por medio de pruebas planeadas adecuadamente. Esta metodología se ha ido consolidando como un conjunto de técnicas estadísticas y de ingeniería, que permiten entender mejor situaciones complejas de relación causa-efecto.

EMOLIENTE: Medicamento de uso externo que tiene la propiedad de ablandar una parte inflamada.

EMULSIFICANTE: Agente de superficie activa que reduce la tensión interfacial de manera que puedan formarse las gotas extremadamente pequeñas del líquido emulsificado.

ERROR ALEATORIO: Variabilidad observada que no se puede explicar por los factores estudiados; resulta del pequeño efecto de los factores no estudiados y del error experimental.

ERROR EXPERIMENTAL: Componente del error aleatorio que refleja los errores del experimentador en la planeación y ejecución del experimento.

ÉSTERES: Compuestos orgánicos en los cuales un grupo orgánico reemplaza a un átomo de hidrógeno (o más de uno) en un ácido oxigenado.

EXPERIMENTO: Cambio en las condiciones de operación de un sistema o proceso, que se hace con el objetivo de medir el efecto del cambio en una o varias propiedades del producto o resultado.

EXTENSINA: Proteínas de la pared celular que causan la relajación de la pared celular en respuesta al pH ácido, al parecer por debilitar los enlaces de hidrógeno entre los polisacáridos de la pared. También se denominan expansinas.

FACTORES CONTROLABLES: Variables de proceso y/o características de los materiales y los métodos experimentales que se pueden fijar en un nivel dado.

FACTORES NO CONTROLABLES: Variables que no se pueden controlar durante el experimento o la operación normal del proceso.

FACTORES ESTUDIADOS: Variables que se investigan en el experimento para observar cómo afectan o influyen en la variable de respuesta.

GLUCOSAMINAS: Un derivado de la glucosa amino, que es un componente de muchos polisacáridos y es la unidad estructural básica de la quitina.

HEMICELULOSA: Cualquier elemento de un grupo de polisacáridos que constituyen la parte principal de los componentes esqueléticos de las paredes celulares de las plantas y se parecen a la celulosa, aunque son más solubles y se extraen y descomponen con más facilidad.

HIDRÓFOBOS: Sustancias que son repelidas por el agua o que no se pueden mezclar con ella.

HIDROFÍLICA: Relativo a la propiedad de atraer moléculas de agua que poseen los radicales polares o iones.

IMPLANTE: Cualquier producto diseñado para ser implantado en el cuerpo humano o para sustituir una superficie epitelial u ocular mediante intervención quirúrgica y destinado a permanecer allí después de la intervención. Se considera también un implante cualquier producto a ser introducido parcialmente en el

cuerpo humano mediante intervención quirúrgica y a permanecer allí después de la intervención al menos por 30 días.

LIGNINA: La lignina es el constituyente intercelular incrustante o cementante de las células fibrosas de los vegetales. Se concentra en la lámina media y funciona prácticamente como relleno para impartir rigidez al tallo de la planta. Es el segundo elemento en importancia de la composición vegetal.

MICROFIBRILLAS: Cilindros rectos que se hallan en muchas células y están constituidos por proteínas. Estos cilindros son bastante largos, Son tiesos y, por tanto, comunican cierta rigidez a las partes de la célula en las cuales se hallan localizados.

METÁFISIS: Zona intermedia de los huesos largos que esta situada entre la porción central que se llama diáfisis y los extremos o epífisis.

NEMATICIDA: Tipo de pesticida químico para eliminar el parásito nemátodo.

NEOFORMADO: Formación de nuevo hueso o nuevo tejido.

NITROCELULOSA: Se emplea en la elaboración de explosivos, propulsores para cohetes, celuloide (base transparente para las emulsiones de las películas fotográficas) y como materia prima en la elaboración de pinturas, lacas, barnices, tintas, selladores y otros productos similares.

NIVELES Y TRATAMIENTOS: Los diferentes valores que se asignan a cada factor estudiado en un diseño experimental se llaman niveles. Una combinación de niveles de todos los factores estudiados se llama tratamiento o punto de diseño.

ORTOTRÓPICO: Materiales ortotrópicos (como la madera), el cociente entre la deformación unitaria de longitudinal y la deformación unitaria transversal depende de la dirección de estiramiento, puede comprobarse que para un material ortotrópico el coeficiente de Poisson aparente puede expresarse en función de los coeficientes de Poisson asociados a tres direcciones mutuamente perpendiculares.

OSTEOCONDUCTIVIDAD: Capacidad de ciertos biomateriales de proporcionar una superficie biocompatible sobre la cual migra y crece el tejido óseo en contacto directo con la superficie.

OSTEOGÉNICO: Señala la presencia de osteoblastos o células formadoras que directamente depositan hueso

OSTEOIDE: Conjunto de osteoblasto, osteocito y matriz orgánica aún no mineralizada. El proceso subsiguiente de depósito de cristales de fosfato tricálcico, mineraliza el osteoide y lo transforma en hueso. Es la matriz ósea, recién formada, no calcificada, adyacente a los osteoblastos activos. También es el hueso inicial no mineralizado, que contiene a la matriz orgánica, en la que las fibras colágenas se disponen al azar.

OSTEOINDUCTOR: Presencia de factores de diferenciación que facilitan el reclutamiento y diferenciación de células mesenquimales y específicamente las que inducen la formación de osteoblastos.

OSTEOINTEGRACIÓN: Conexión directa estructural y funcional entre el hueso vivo, ordenado, y la superficie de un implante sometido a carga funcional.

OSTEOPOROSIS: Disminución de la masa ósea y de su resistencia mecánica que ocasiona susceptibilidad para las fracturas.

POLÍMERO: Macromoléculas (generalmente orgánicas) formadas por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros.

POLIELECTRÓLITOS: Moléculas en general polímeros solubles en agua que poseen carga iónica a lo largo de toda su cadena. Dependiendo de la carga estos polielectrolitos pueden ser aniónicos o catiónicos. Poseen un amplio rango de pesos moleculares y densidades de carga. Poseen un amplio rango de aplicaciones, y pueden actuar tanto como floculantes o defloculantes, dependiendo de las propiedades antes mencionadas.

POLISACÁRIDO: Biomoléculas formadas por la unión de una gran cantidad de monosacáridos.

PECTINA: Mezcla de polímeros ácidos y neutros muy ramificados. Constituyen el 30% del peso seco de la pared celular primaria de células vegetales.

pK_a: Fuerza que tienen las moléculas de disociarse (es el logaritmo negativo de la constante de disociación de un ácido débil).

$$pK_a = -\log K_a$$

REPETICIÓN: Hace parte de los principios básicos del diseño de experimentos y la validez del análisis de los datos se apoya en estos principios. Es correr más de una vez un tratamiento o combinación de factores.

SOLUBILIDAD: Medida de la capacidad de una determinada sustancia para disolverse en otra. Puede expresarse en moles por litro, en gramos por litro, o en porcentaje de soluto.

UNIDAD EXPERIMENTAL: Pieza(s) o muestra(s) que se utiliza para generar un valor que sea representativo del resultado de la prueba.

VARIABLE DE RESPUESTA: A través de esta(s) variable(s) se conoce el efecto o los resultados de cada prueba experimental.

XANTATO DE CELULOSA (RAYÓN): Se utiliza como fibra para hacer las ropas de rayón (por Ej. Camisas hawaianas). El rayón original fue en realidad en nitrato de celulosa, pero éste era inflamable y pronto fue reemplazado en la fibra por acetato y el xantato de celulosa.

YUXTAPUESTAS: Que está puesta junto con otra sin superposición ni nexo de unión.

RESUMEN

Un relleno óseo de fosfato tricálcico (FTC) se define como la combinación de una fase sólida en forma de polvo (mezcla de fosfatos) con una fase líquida (solución acuosa de un agente acelerador del fraguado). Los cementos de fosfato tricálcico son materiales biocompatibles, bioactivos, bioabsorbibles, osteoconductores, no tóxicos, tienen una estabilidad química y una alta resistencia mecánica, entre otras, y son utilizados para suplir deficiencias óseas, producto de traumas, tumores o el desarrollo anormal de los huesos.

El presente trabajo de tesis se centra en el estudio, desarrollo y caracterización de un relleno óseo a base de fosfatos tricálcico y quitosana con un refuerzo de celulosa. El objetivo de este proyecto es obtener la mejor combinación de los materiales para maximizar la resistencia a la compresión del relleno óseo. Un componente innovador de este proyecto fue la celulosa, la cual fue obtenida a partir del bagazo de la caña de azúcar. El bagazo generalmente se concibe como un desecho orgánico, por lo cual se están brindando algunas formas de reutilización para desarrollo en Ingeniería biomédica.

Para la realización de este trabajo de investigación se utilizó como herramienta el diseño estadístico de experimentos. Esta herramienta se empleó para determinar cuáles combinaciones maximizan la resistencia a la carga para ello se realizaron ocho (8) muestras de diferentes tratamientos y cada uno con seis (6) réplicas para un total de 48 muestras. Cada una de las muestras fue caracterizada en cuanto al pH, donde se utilizó la norma ASTM D 6739, la caracterización mecánica, donde se utilizó la norma ASTM F 451 y la caracterización morfológica mediante una microscopía de barrido electrónico (SEM).

Para realizar el análisis de los datos obtenidos en el ensayo de compresión se utilizó el software Minitab. El método estadístico que se utilizó fue el análisis de varianza, ANOVA, para un diseño factorial 2^4 , donde se estudia el efecto de cuatro factores considerando dos niveles de prueba cada uno. Los factores utilizados fueron la quitosana, la celulosa, el fosfato y la velocidad a la cual se hizo el ensayo de compresión. Para cada combinación se tuvieron en cuenta dos réplicas.

Lo que se obtuvo al final es que se necesitan niveles altos de quitosana (5,0 g), niveles bajos de celulosa (1,5 g), niveles altos de fosfato (2,7 g) y una velocidad de 4,0 mm/min, para que las propiedades mecánicas sean óptimas. Además se encontró que el material presenta un pH ácido; y que los poros que se encontraron en las muestras óptimas no son homogéneos y tienen un tamaño mínimo de 141,74 nm.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la ciencia de la salud y sus derivados han tenido grandes avances tecnológicos que han permitido dar solución a infinidad de problemas que afectan la salud y la vida normal de las personas. Una de las ramas en las que se enfocan estos avances es en la ciencia de los Biomateriales. Los biomateriales se clasifican en 4 categorías genéricas: metales, polímeros, cerámicos y compuestos; en este proyecto se estudiarán los biomateriales compuestos de matriz polimérica con un componente cerámico. Éste último, posee infinidad de características que le permite tener grandes aplicaciones en las ciencias de la salud, como su resistencia a la temperatura, estabilidad química, su porosidad y la compactación de su estructura, así como también tienen una gran desventaja en comparación con otro tipo de materiales como su baja resistencia mecánica, es decir, no soportan ser sometidos al impacto.

El biomaterial que va a ser objeto de estudio es el relleno óseo, constituido por un material compuesto de matriz polimérica (quitosana), más un componente cerámico (fosfato tricálcico), y reforzado con fibras de celulosa. Lo que se espera es que el biomaterial pueda ser utilizado como relleno óseo, para suplir deficiencias óseas, producto de traumas, tumores o el desarrollo anormal de los huesos.

Sobre estos materiales se han adelantado muchas investigaciones no sólo a nivel mundial sino también a nivel nacional. A nivel mundial se han realizado investigaciones de cementos óseos que permiten fijar prótesis metálicas en personas que han sufrido fracturas [1]; se emplean cementos óseos acrílicos que permitan fijar cualquier tipo de prótesis artificial al hueso y que le permita al paciente apoyar su extremidad a las 24 horas de haber sido intervenido quirúrgicamente [2]; cementos óseos acrílicos que se aplican en el tratamiento de fracturas vertebrales debidas a la osteoporosis o tumores óseos, con el objetivo de reforzar el hueso y aliviar el dolor [3]; la realización de ensayos a un cemento óseo específico para probar su efectividad frente a una órtesis como el yeso [4]; el desarrollo de cementos óseos acrílicos bioactivos con materiales que pueden estimular el crecimiento óseo, a modo de mejorar la fijación de la prótesis al hueso y correr menor riesgo de efectos secundarios y rechazo del implante [5].

La literatura reporta que las investigaciones se han realizado para diferentes partes del cuerpo como la zona distal del radio [6], las vértebras [7] y las extremidades inferiores [8]; también se han utilizado distintos materiales en cada caso. Se han utilizado variedad de cementos de fosfatos de calcio mezclados con polímeros de origen natural como el alginato de calcio, la metilcelulosa y polímeros de origen sintético como el poli metacrilato [9], los cuales presentan buenas propiedades de biocompatibilidad.

De la hidroxiapatita se tiene en la literatura que a nivel mundial y nacional se han hecho estudios para utilizarla en materiales reforzados para relleno óseo y como sustituto del tejido óseo [10].

Por su parte, la celulosa, se ha utilizado como un polímero de refuerzo para mejorar la adhesión entre un cemento óseo y el hueso. También, se fabrican películas y compuestos de celulosa para incrementar propiedades mecánicas como la tensión y el esfuerzo en el material [11].

El problema que se tiene es que la mayoría de los desarrollos son a nivel mundial y sus costos de adquisición son bastante elevados. Los desarrollos que se tienen a nivel nacional se utilizan para reconstrucción de lesiones y sólo se utiliza la Hidroxiapatita; lo que se quiere es que el producto realizado permita la adhesión y consecuentemente reducir los problemas de aflojamiento de la prótesis; además de ofrecer biocompatibilidad, biofuncionalidad, estabilidad química y resistencia mecánica adecuada ya que las fuerzas externas aplicadas durante diversas actividades físicas pueden exceder la capacidad del cemento para transferir dichas cargas.

Lo importante de realizar este proyecto es que se va a contar con un producto nacional, con costos de fabricación y de producción más bajos y por ende un precio al público menor. Esto permite que exista más gente que pueda acceder a utilizar cementos óseos, y que la calidad de vida de muchas personas incremente. Por otro lado, es importante debido a que se está colaborando con el medio ambiente ya que la celulosa es obtenida de los desechos del bagazo de la caña, es un material reciclado.

En este sentido, el objetivo principal de este trabajo es fabricar un relleno óseo a partir de un fosfato de calcio, quitosana y fibras de celulosa; de tal forma que se dé inicio a la optimización de un nuevo material que pueda emplearse para rellenar o sustituir estructuras óseas afectadas a causa de fracturas, luxaciones o enfermedades en el sistema óseo, cementos que deben caracterizarse mecánicamente y como un producto compuesto bio-absorbible, biocompatible y osteo-conductor.

En este proyecto, el fosfato permitirá que el material obtenido sea biocompatible, que tenga una estructura similar a la del hueso humano; la quitosana permitirá una aceleración en la cicatrización y mezclado con celulosa permitirán la adhesión del relleno óseo, y propiedades de biofuncionalidad y resistencia mecánica, entre otras.

1. PRELIMINARES

1.1 ESTADO DEL ARTE

En el presente estado del arte, se mostrarán los artículos publicados sobre biocompuestos que fueron realizados durante los años 2006 y 2009. Los avances en biocompuestos que se han desarrollado principalmente en Francia, España, Malasia, Chile, China, Estados Unidos, India y el Reino Unido.

En el año 2006, sólo se reportaron resultados sobre “Biocompuestos de nanohydroxyapatita con colágeno y alcohol polivinilo”. La idea del trabajo era realizar mezclas de nanohidroxiapatita con colágeno o con alcohol polivinilo para después comparar características como la elasticidad y el tamaño de los poros. Según Degirmenbasi¹, el colágeno y el alcohol polivinilo tienen un gran potencial para utilizarse en aplicaciones de ingeniería de tejidos como en la reparación y reconstrucción de huesos.

Por su parte, en el 2007 y 2008, se publicaron tres artículos. El primero es sobre cáscara de huevo, un nuevo bio-relleno para los compuestos de polipropileno. Según Toro y los demás autores², el objetivo del trabajo era tomar la cáscara de huevo y utilizarlo como bio-relleno de polipropileno para después compararlo con rellenos de talco comercial y de carbonato de calcio.

El segundo es sobre degradabilidad de biocompuestos hechos con kenaf, una fibra natural hecha principalmente con fibras de celulosa y quitosana. Lo que se hizo en el trabajo fue realizar varias mezclas entre la quitosana y el kenaf en polvo en diferentes proporciones, utilizando ácido acético como solvente. Para Julkapli y los demás investigadores³, lo importante era medir la degradabilidad. Para lograr esto, se basaron en la exposición del material a un medio ácido, básico y neutro. La ganancia o pérdida de peso fue el indicador para evaluar la degradabilidad.

¹ DEGIRMENBASI Nebahat, et al y otros y otros colaboradores. Biocomposites of nanohydroxyapatite with collagen and poly(vinyl alcohol). En: Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Enero, 2006, vol. 48, p. 42-49.

² TORO Patricio, et al y otros y otros colaboradores. Eggshell, a new bio-filler for polypropylene composites. En: Materials Letters. Febrero, 2007, vol. 61, p. 4347-4350.

³ JULKAPLI Nurhidayatullaili Muhd y AKIL Hazizan Md. Degradability of kenaf dust-filled chitosan biocomposites. En: Materials Science and Engineering C. Mayo, 2008, vol. 28, p.1100-1111.

El tercero es sobre biofibras y biocompuestos. Es un estudio de la literatura encontrada sobre fibras de celulosa y biocompuestos. Según Maya y Sabu⁴, la idea de la investigación era enumerar los pros y los contras de la utilización de estas fibras; clasificar los materiales compuestos en compuestos verde, biocompuestos híbridos y biocompuestos textiles; dar a conocer los nuevos desarrollos que se ocupan de la celulosa y nanocompuestos de nanofibras; y destacar las aplicaciones de compuestos poliméricos de fibra celulósica reforzada.

En el 2009, se publicaron tres trabajos sobre bicompuestos. El primero es sobre biocompuestos hechos a partir de fibra natural y de una matriz natural con alto contenido de resina. Según Pizzi⁵, lo que se hizo fue realizar diferentes pruebas mecánicas de tensión y flexión para evaluar propiedades como el módulo de elasticidad y la máxima tensión a la rotura del material. También, se sometió el material a un análisis termomecánico y a pruebas de dureza de superficie de Brinell para posteriormente evaluar los resultados. El segundo es sobre nano-biocompuestos hechos con sistemas biodegradables de poliéster y nanoarcillas. Según Bordes, Pollet, Avérous⁶, la idea es recopilar la información de los trabajos y las investigaciones realizadas sobre los nano-biocompuestos hechos con sistemas biodegradables de poliéster y nanoarcillas. El tercero trata de nano-biocompuestos basados en polisacáridos y nanoarcillas. Los autores Chivrac, Pollet, Avérous⁷, publican los estudios realizados en nano-biocompuestos a partir de polisacáridos y nanoarcillas en la última década.

Se plantea a continuación los trabajos más relevantes sobre biocerámicos. Estas investigaciones fueron realizadas durante los años 2005 y 2010. Estos años son los más relevantes debido a que son aquellos donde se realizan las investigaciones para obtener un relleno o sustituto óseo.

A nivel mundial se encuentra que donde más se han realizado estudios sobre biocompuestos es en México, China, Rusia, Europa, Estados Unidos y Cuba. Lo que se reporta es que la mayoría de los países realizan este tipo de investigaciones para evitar la importación de materiales o del producto final en sí.

⁴ MAYA Jacob John y SABU Thomas. Biofibras y biocomposites. En: Carbohydrate Polymers. Mayo, 2008, vol. 71, p. 343-364.

⁵ PIZZI, et al y otros y otros colaboradores. High resin content natural matrix–natural fibre biocomposites. En: Industrial Crops and Products. Marzo, 2009, vol. 30, p. 235-240.

⁶ BORDES Perrine, et al y otros y otros colaboradores. Nano-biocomposites: Biodegradable polyester/nanoclay systems. En: Progress in Polymer Science. Enero, 2009, vol. 34, p. 125-155.

⁷ CHIVRAC Frédéric, et al y otros y otros colaboradores. Progress in nano-biocomposites based on polysaccharides and nanoclays. En: Materials Science and Engineering. Octubre, 2009, vol. 67, p. 1-17.

Esto es importante si se tiene en cuenta que la idea principal de realizar esta investigación en Colombia es proponer nuevos materiales que puedan ser fabricados con mejores propiedades a menores costos, evitando la importación del producto, para ofrecer un biocompuesto mas barato en el mercado.

En China, dos investigaciones han sido presentadas en temas que conciernen este trabajo y fueron publicadas en el año 2005. Por un lado, se realizó un estudio comparativo de la formación del fosfato de calcio en biocerámicas *In Vitro* e *In Vivo*. Por otro lado, para aplicaciones dentales se realizó una visión general de acabados abrasivos *In Vitro* y CAD/CAM de biocerámicas en odontología restauradora.

En el primer artículo, Renlong, Yang, Jiyong y Qiyi⁸, resumen que se investigó la formación de fosfato de calcio sobre varias superficies biocerámicas en fluido fisiológico simulado y en músculo de conejo. Se utilizaron biocerámicas hechas a partir de biovidrio, vitrocerámicas, hidroxiapatita, fosfato tricálcico y fosfato tricálcico- β . La capacidad de inducir la formación del fosfato de calcio se comparó entre las biocerámicas. Los resultados de los exámenes muestran que la capacidad de inducir la formación de fosfato de calcio en el fluido fisiológico simulado, fue similar entre biocerámicas, pero considerablemente varió entre biocerámicas in vivo.

En el segundo artículo, según Yin y los demás investigadores⁹, la idea de la publicación era mostrar la revisión realizada de los trabajos relacionados con el CAD/CAM y el acabado *In Vitro* de biocerámicas en odontología restauradora en los últimos dos decenios. Además, se revisaron los retos tecnológicos en cirugía dental para la generación rápida de coronas, inlays y onlays y puentes. También, se investigó la aplicabilidad clínica de acabados de abrasivos de biocerámicas para acabados intraorales donde se utilizan piezas de mano dentales de alta velocidad y fresas de diamante. Finalmente, se repasaron investigaciones sobre futuras tendencias que permitan mejorar las aplicaciones de biocerámicas en restauraciones odontológicas.

⁸ RENLONG Xin, et al y otros y otros colaboradores. A comparative study of calcium phosphate formation on bioceramics in vitro and in vivo. En: Biomaterials. Junio, 2005, vol. 26, p. 6477-6486.

⁹ YIN, et al y otros y otros colaboradores. An overview of in vitro abrasive finishing & CAD/CAM of bioceramics in restorative dentistry. En: International Journal of Machine Tools & Manufacture. Septiembre, 2005, vol. 46, p. 1013-1026.

En el año 2006, surgen otras investigaciones. Los científicos Liacouras, Owen, Jiranek y Wayne¹⁰, realizaron una publicación sobre la caracterización polimérica y los efectos de la pigmentación de cementos óseos en sus propiedades mecánicas. Descubrieron que las características de polimerización, que consisten en tiempo de fraguado y la temperatura máxima exotérmica, son aceptadas por las normas de la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales y por la Organización Internacional de Normalización. Al final de los ensayos realizados llegan a la conclusión que aunque existen diferencias entre un cemento y otro, la adición de pigmento a su resistencia no altera su rendimiento.

En el mismo año, científicos realizaron la preparación de biocerámicos de fosfato de calcio a partir de recursos naturales. Según Balázs y sus colaboradores¹¹, en este estudio, biocerámicas basadas en fosfato de calcio se han sintetizado mediante el uso de cáscara de huevo derivado de mezclas de materias primas y ácido fosfórico en diferentes relaciones. El desarrollo de los procesos de elaboración se ha realizado para obtener hidroxiapatita monofásica (HAP). Se encontró que el procedimiento y el producto final se ven influenciados por la relación ácido/CaO, tiempo de trituración y el tratamiento térmico aplicado.

Finalmente, durante el 2006, se encontró que en Turquía se realizaban ensayos para saber la resistencia al agua de cementos óseos reforzados con biocerámicas. El autor plantea que: “Los resultados experimentales mostraron que la adición de fosfato de calcio en la absorción de agua de la matriz polimérica favorece excepto en el caso de la hidroxiapatita esmaltada. Absorción de agua también se suprime cuando 45S5-biovidrio o zirconia se añade. Cuando se añade hidroxiapatita o 45S5-biovidrio, la solubilidad no se afecta, pero si incrementa cuando se añade β -TCP o zirconia”¹².

A partir del 2007, el tema de los biocerámicos fue tomando auge y la cantidad de investigaciones publicadas incrementó. En la Universidad Complutense de Madrid, científicos realizaron una investigación sobre biocerámicos y productos farmacéuticos. Lo que se tiene pensado es crear un suministro de medicamentos controlado utilizando biocerámicos como matrices de acogida. Esto se inserta en biomateriales que se vayan a utilizar en reconstrucción o regeneración de tejidos

¹⁰ LIACOURAS Peter C., et al y otros y otros colaboradores. Effect of Pigmentation on the Mechanical and Polymerization Characteristics of Bone Cement. En: The Journal of Arthroplasty. Enero, 2006, Vol. 21, No. 4, p. 606-611.

¹¹ BALÁZSI Csaba, et al y otros y colaboradores. Preparation of calcium-phosphate bioceramics from natural resources. En: Journal of the European Ceramic Society. Mayo, 2006, vol. 27, p. 1601-1606.

¹² DAGLILAR, et al y otros y colaboradores. Water resistance of bone-cements reinforced with bioceramics. En: Materials Letters. Septiembre, 2006, vol. 61, p. 2295-2298.

vivos con el fin de contrarrestar las respuestas inflamatorias, infecciones, los carcinomas de hueso y así sucesivamente. En el trabajo se plantea que: “las estadísticas de las infecciones de prótesis articulares en la cadera varía entre el 2 y el 4%, alcanzando hasta un 45% en los tornillos utilizados como fijación externa. Uno de los principales problemas en estas situaciones es el acceso a la zona infectada del hueso, con el fin de entregar el antibiótico adecuado. Si la industria farmacéutica podría incluirse dentro del propio implante, el valor añadido sería sencillo. Y si el biocerámico es bioactivo, la capacidad de introducir péptidos, proteínas o factores de crecimiento en sus poros podrían acelerar los procesos de regeneración ósea”¹³.

Por otro lado, en Francia, se realizó un estudio sobre la fabricación de biocerámicos macroporosos a partir de fosfato tricálcico- β . Lo que se quiere es implementar un nuevo proceso de manufactura que permita un control de la estructura y la porosidad del material. Para Descamps¹⁴, la osteoconducción del implante, es decir, la colonización del material por hueso nuevo, es garantizada por la porosidad del material. De esta manera, el implante poroso establece una interfaz permanente con el tejido conjuntivo y sirve un plataforma para la formación y colonización del hueso. Para favorecer la penetración celular y vascular que garantiza el crecimiento óseo dentro de los poros, la estructura porosa del material debe estar perfectamente controlada, particularmente la dimensión de los poros y las interconexiones entre estos.

Por otra parte, en la revista REDVET de España, José Ignacio Arias Fernández, durante el 2007 publicó un trabajo llamado “Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como substitutos óseos”. Arias Fernández plantea que “En la presente investigación se revisan las principales características químicas, físicas y biológicas de los compuestos cálcicos utilizados como substitutos óseos, y se proponen nuevos enfoques que deberían considerarse para mejorar su eficiencia”¹⁵.

Por otro lado, uno de las principales investigaciones se realiza en Cuba, donde los últimos resultados del trabajo se dieron a conocer en un congreso en el 2007. Actualmente, se están realizando ensayos de calidad al cemento óseo ya

¹³ VALLET-REGÍ Marí, et al y otros y colaboradores. Bioceramics and pharmaceuticals: A remarkable synergy. En: Solid State Sciences. Abril, 2007, vol. 9, p. 768-776.

¹⁴ DESCAMPS, et al y otros y colaboradores. Manufacture of macroporous β -tricalcium phosphate bioceramics. En: Journal of the European Ceramic Society. Diciembre, 2007, vol. 28, p. 149–157.

¹⁵ ARIAS FERNANDEZ, José Ignacio. Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como substitutos óseos. En: REDVET Revista electrónica de Veterinaria. Diciembre, 2007, vol. VIII, número 012, 13 p.

realizado: Bonacryl. Según los autores del trabajo¹⁶, este cemento óseo está compuesto por una parte líquida y una parte sólida, y es un cemento óseo acrílico. Lo que se está realizando es un control de calidad tanto a las materias primas, a los productos intermedios y terminados del cemento. Otro de los objetivos de esta investigación fue el desarrollo y la validación de una nueva técnica de ensayo que permitiera la determinación del contenido de hidroquinona en la materia prima Metacrilato de metilo.

Seguidamente, en el país Vasco, durante el 2007, se realiza la investigación en la síntesis y caracterización de polímeros para aplicaciones medicas. Esta es una forma de realizar cementos óseos acrílicos para cirugía. Esto con el fin de utilizar polímeros más compactos, duros y biocompatibles para contrarrestar las fallas que se puedan presentar. De todas formas esto es una aplicación enfocada más a materiales poliméricos que a cementos óseos.

Para cerrar con las investigaciones publicadas durante el 2007, en España se publicó una investigación en biocerámicos por parte de Gertzman, Arthur A., Sunwoo, Moon Hae. Se realizó una Composición ósea maleable para rellenar defectos óseos. Se tiene una mezcla de polvo de hueso osteogénico desmineralizado y se tiene hidrogel. Lo que se quiere es que además de servir como relleno óseo estimule el crecimiento de hueso en el sitio. La fecha de publicación de la concesión fue el primero de Abril del 2007.

Durante el 2008, las investigaciones más importantes se realizaron en Estados Unidos, en México y en España; se relatan a continuación.

En el país Vasco, el 7 de Febrero de 2008, un grupo de investigación del departamento de Ciencia y Tecnología de los Polímeros de la Facultad de Químicas de San Sebastián (UPV/EHU), dirigido por las profesoras Isabel Goñi y Marilo Gurrutxaga, estudian nuevas formulaciones de copolímeros y compuestos acrílicos para obtener cementos óseos eficaces, multiuso y con reducidos efectos secundarios.

En Oxford se realizó una investigación sobre injertos y sustitutos óseos para el tratamiento de la fractura distal del radio en adultos por los investigadores Handoll

¹⁶ DURÁN RAMOS, et al y otros y colaboradores. Ensayos de calidad al cemento óseo cubano: BONACRYL [en línea], La Habana: Centro de Biomateriales Universidad de la Habana, 2007 [consultado 02 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://cencomed.sld.cu/socbio2007/trabajos/pdf/t018.pdf>

HHG, Watts AC. La fecha de la modificación significativa más reciente: 14 de Febrero de 2008. La investigación se llevó a cabo por medio de ensayos para determinar si los injertos y sustitutos óseos si son recomendados o si la inmovilización con yeso es más recomendable. Estos ensayos se realizaron con 874 adultos con fractura en la zona distal de los dos huesos del antebrazo. En el texto se concluye que: “si bien el armazón óseo puede mejorar el resultado anatómico en comparación con la inmovilización con yeso sola, no existen pruebas suficientes para establecer conclusiones sobre la función y la seguridad; o sobre el resultado para otras comparaciones”¹⁷.

En México, con la ayuda de investigadores cubanos y españoles, el 14 de mayo de 2008 se publica un artículo sobre el desarrollo de cementos óseos acrílicos bioactivos con materiales que pueden estimular el crecimiento óseo, a modo de mejorar la fijación de la prótesis al hueso y correr menor riesgo de efectos secundarios y rechazo del implante. Con la investigación se pretende desarrollar un material que permita la adhesión del implante al hueso, que sea más resistente y duradero. Según el autor¹⁸, el objetivo del grupo interdisciplinario es desarrollar, con nuevos materiales, una alternativa para la fijación de prótesis con una vida estimada de 25 a 30 años, pues actualmente el promedio es de 12 a 15 años.

Otra investigación realizada en México, en el Centro de Investigación Científica de Yucatán (CICY), en Julio del 2008, trata sobre la elaboración de un cemento óseo mejorado que permite fijar prótesis metálicas en personas que han sufrido fracturas. Inicialmente, en 1998, se fabricaron para fijar prótesis en huesos fracturados por accidente o por osteoporosis. Concluye Nava Perez¹⁹, que lo único que les falta por hacer para comenzar la comercialización de este producto es obtener la autorización sanitaria de la Secretaría de Salud y de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés). “Con este cemento óseo mejorado lo que se quiere es contribuir al crecimiento de los huesos, evitar el dolor postoperatorio en pacientes, y evitar la formación de hueso anómalo en los tejidos blandos del cuerpo del paciente. Otra ventaja de este nuevo cemento es que, a diferencia de los existentes en el mercado, produce un desprendimiento de calor (exoterma de reacción) menor cuando el cemento se endurece, lo cual ayuda a

¹⁷ HANDOLL y WATTS. Injertos y sustitutos óseos para el tratamiento de la fractura distal del radio en adultos [en línea], Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 [consultada 12 Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.update-software.com/AbstractsES/AB006836-ES.htm>

¹⁸ MENDIZÁBAL, Eduardo. Desarrollan en la UdeG cementos óseos de materiales bioactivos [en línea], Guadalajara: Universidad de Guadalajara, 2008 [consultada 13 de Marzo 2009], disponible en Internet:

<http://www.jornada.unam.mx/2008/05/14/index.php?section=ciencias&article=a02n1cie>

¹⁹ NAVA PEREZ, Mónica. Científicos mexicanos elaboran cemento óseo mejorado [en línea], Yucatán: DICYT, 2008 [consultado 01 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.dicyt.com/noticias/cientificos-mexicanos-elaboran-cemento-oseo-mejorado>

disminuir la necrosis (muerte de tejidos) por acción térmica y química. También reducen la posibilidad de embolismo pulmonar (obstrucción de una arteria en los pulmones) causada por coágulos sanguíneos en las venas, especialmente en piernas o pelvis”²⁰.

En España, en la Universidad Politécnica de Cataluña, se realizó una tesis doctoral por parte de Enrique Fernández Aguado, se publicó el 18 de Marzo del 2008. La tesis se titula “Obtención y caracterización de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio en el sistema CaHPO_4 --- $-\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. El autor plantea que: “estos materiales pueden ser diseñados para que sean inyectables y tengan distintos porcentajes de porosidad. Este hecho permite obtener cementos con distintas tasas de reabsorción ósea que pueden aplicarse con técnicas de mínima invasión. En general, estas propiedades otorgan a estos biomateriales un excelente interés en campos de aplicación de prevención, reconstrucción o estabilización ósea (p.e.: osteoporosis, cirugía craneofacial, vertebroplastia, cifoplastia)”²¹.

En ese mismo país, en Cataluña, existe otra comunidad autónoma, donde también se han realizado investigaciones. Lo que se hizo fue la formulación de cementos bioactivos mediante la adición de sales de hidroxapatita-estroncio (HASr), y sus resultados fueron conocidos el 11 de Noviembre del 2008. El objetivo era combinar la fijación inmediata que proporciona el cemento acrílico, con la fijación a largo plazo que proporciona la HASr. Además, la presencia de Sr en la carga proporciona radiopacidad, con lo cual se evita la adición de agentes radiopacos adicionales. Así, se estudió el efecto de la incorporación de la HASr en las propiedades del cemento óseo. Los resultados muestran que el tratamiento mejora la mojabilidad de las partículas, lo que mejora el mezclado de estos cementos y proporciona propiedades mecánicas superiores. La formulación de cemento idónea para vertebroplastia sería la que contiene un 20% de HASr tratada, ya que presenta una elevada radiopacidad, la mayor bioactividad y además, la mejora de propiedades mecánicas es significativa²².

²⁰ Ibid., Disponible en Internet: <http://www.dicyt.com/noticias/cientificos-mexicanos-elaboran-cemento-oseo-mejorado>

²¹ FERNÁNDEZ AGUADO, Enrique. Obtención y caracterización de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio en el sistema CaHPO_4 — $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: cementos de fosfato de calcio. Trabajo de grado ingeniero de materiales. Barcelona: UPC. Departamento de ciencia de materiales e ingeniería metalúrgica, 1996, 210 p.

²² HERNÁNDEZ, et al y otros y colaboradores. Formulación de cementos bioactivos mediante la adición de sales de hidroxapatita-estroncio [en línea], Cataluña: Universidad Politécnica de Cataluña, 2008 [consultada 10 Marzo 2009], disponible en Internet: <http://upcommons.upc.edu/revistes/handle/2099/6824>

Siguiendo con las investigaciones realizadas en el 2008, un estudio acerca del comportamiento de la densificación de la biocerámica hidroxiapatita cristalina fue publicado. El objetivo de la investigación era comparar el efecto de crear la masa mediante el calentamiento por microondas con el efecto del método convencional en la densificación y en las propiedades mecánicas de hidroxiapatita nanocristalina. Según Ramesh y sus colaboradores²³, los resultados revelaron que el calentamiento por microondas fue eficaz en la producción de Hidroxiapatita en un corto tiempo sin interrumpir el ciclo de la estabilidad de fase de la Hidroxiapatita. La dureza máxima de 7,21 GPa y 6,38 GPa se obtuvo para HA sintetizada a 1050°C por el método convencional y 1150°C por microondas, respectivamente. La resistencia a la fractura máximo medido para el microondas y convencionales fue 1.45MPa/m² a 1050°C y 1.22MPa/m² en 1000°C, respectivamente. El tiempo utilizado por microondas para lograr una densidad relativa de 96,5% estaba a punto 3% del tiempo consumido en las muestras realizadas con calefacción convencional. El calentamiento por microondas resultó ser una técnica eficaz para producir un útil cuerpo de HA para aplicaciones clínicas sin causar engrosamiento del grano.

Para concluir los trabajos realizados durante el 2008, son relevantes dos investigaciones. El primero es sobre nuevos cementos óseos bioactivos compuestos a base de fosfato tricálcico- β , fosfato monocálcico y un sistema compuesto de cemento monohidratado. Lo que se hizo fue realizar cementos compuestos para luego analizar propiedades. Según Zhiguang Huan²⁴, considerando las ventajas y desventajas de estos cementos, se evaluó el tiempo de fraguado, las propiedades mecánicas, la citotoxicidad y la bioactividad *In Vitro*.

El segundo es sobre síntesis sol-gel y caracterización de biocerámicas de fosfato de calcio macroporosos que contengan microporosidad. Lo que se hizo fue tomar varios compuestos biocerámicos y evaluarles la macroporosidad y la microporosidad. Para Borhane²⁵, el propósito del trabajo era preparar y caracterizar fosfato de calcio amorfo, que en diferentes proporciones, sintetizado con diferentes reactivos y a distintas temperaturas, forma hidroxiapatita, fosfato tricálcico- β y se puede utilizar posteriormente como relleno óseo.

²³ RAMESH, et al y otros y colaboradores. Densification behaviour of nanocrystalline hydroxyapatite bioceramics. En: journal of materials processing technology. Diciembre, 2008, vol. 206, p. 221-230.

²⁴ HUAN Zhiguang, et al y otros y colaboradores. Novel bioactive composite bone cements based on the β -tricalcium phosphate–monocalcium phosphate monohydrate composite cement system. En: Acta Biomaterialia. Octubre, 2008, vol. 5, p. 1253-1264

²⁵ FELLAH Borhane H. y LAYROLLE Pierre. Sol–gel synthesis and characterization of macroporous calcium phosphate bioceramics containing microporosity. En: Acta Biomaterialia. Diciembre, 2008, vol. 5, p. 735-742.

En el 2009 y en lo que se lleva del año 2010 se encontraron tres publicaciones que hablan de biocerámicos. El primer artículo se publicó en enero de 2009 y se titula “Fabricación de biocerámicas de fosfato de calcio altamente porosas a través de la fundición a presión de gel de agarosa. El segundo artículo publicado también en el 2009 trata sobre las propiedades de compresión de cementos óseos con contenido grande de dosis de antibióticos. Finalmente, en el 2010, se publica un trabajo sobre biocerámicos y ortofosfatos de calcio. Habla sobre la historia, las propiedades en general y las nuevas tecnologías relacionadas con el tema.

Ahora, se muestran las investigaciones que se han adelantado de algunos de los materiales que se usan como sustitutos óseos y como polímeros para mejorar las características del material. En consecuencia, se tiene información sobre la hidroxiapatita, el quitosana, los fosfatos de calcio y la celulosa. Se tienen unas a nivel mundial y otras a nivel nacional.

Para comenzar, se tiene un artículo que se titula “las características de un cemento óseo de hidroxiapatita, quitosana y PMMA (polimetilmetacrilato)”. Según Seok y los otros colaboradores²⁶, el propósito de este estudio fue desarrollar nuevos cementos óseos bioactivos, integrado de hidroxiapatita natural de hueso en polvo, quitosana en polvo y PMMA actualmente disponible, para su uso en cirugías ortopédicas, como la vertebroplastia o como relleno óseo. En este estudio, el potencial clínico de aplicación del material propuesto es investigado a través de estudios *In Vitro* y con animales.

A nivel mundial, se encontró una investigación realizada en el 2008 en Matanzas, Cuba. Se trata de Hidroxiapatita como sustituto del tejido óseo. Generalmente se requiere un injerto o un sustituto de hueso para ayudar o completar la reparación de una deficiencia esquelética debida a trauma, tumores o desarrollo anormal, y así restaurar la función normal del tejido. Los biomateriales pueden utilizarse como sustitutos del injerto de hueso autógeno. Dentro de las cerámicas utilizadas se encuentra la hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_x (\text{HPO}_4)_{6-x}(\text{OH})^{2-}$, principal componente inorgánico del hueso de los vertebrados; también la encontramos en la dentina y el esmalte dental. La biocompatibilidad de la Hidroxiapatita sintética ha sido sugerida no solo por su composición sino por los resultados obtenidos en su implantación in vivo, los cuales han demostrado ausencia de toxicidad local o sistémica, no provocando inflamación o respuesta a cuerpo extraño²⁷.

²⁶ KIM SEOK Bong, et al y otros y colaboradores. The characteristics of a hydroxyapatite–chitosan–PMMA bone cement. En: Biomaterials. Enero, 2004, vol. 25, p. 5715-5723.

²⁷ FERRER LOZANO, Yovanny. Hidroxiapatita como sustituto del tejido óseo [en línea], Matanzas: Universidad de Matanzas, 2008 [consultada 13 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1054/1/Hidroxiapatita-como-sustituto-del-tejido-oseo>

Las tres investigaciones a continuación se realizan a nivel nacional, en la ciudad de Medellín, en la Universidad de Antioquia, por parte de estudiantes de bioingeniería del grupo de biomateriales. La primera es una investigación sobre Síntesis y caracterización de hidroxiapatita microporosa, comparación con un producto comercial. La segunda investigación es: “Producción y caracterización de cuerpos porosos de hidroxiapatita sintética”. Finalmente, se tiene una investigación basada en la “Obtención, caracterización y evaluación de hidroxiapatita sintética y el compuesto de hidroxiapatita sintética porosa – proteínas morfogenéticas óseas en un modelo experimental lapino”.

Dentro de los proyectos que se han realizado con los fosfatos tricálcicos se tiene lo siguiente:

A nivel nacional, en la universidad del Cauca en Popayán, se realizó un proyecto sobre cementos de fosfatos de calcio basados en fosfato tricálcico y fosfato dicálcico por el señor Oscar Bermudez Castillo del Departamento de Física. Lo que se hizo en el trabajo fue preparar y caracterizar cementos de fosfato de calcio para posible uso como biomaterial. El polvo consistió en mezclas de fosfato tricálcico beta y dicalcio fosfato, mientras que el líquido consistió en soluciones acuosas de ácido fosfórico. El objetivo del trabajo fue determinar la influencia de los métodos de síntesis del fosfato tricálcico en las propiedades de los cementos basados en esa combinación. Se pudo comprobar una fuerte dependencia de estas propiedades respecto del método de síntesis del fosfato tricálcico utilizado²⁸.

A nivel mundial, se realizó por parte del doctor Edgardo Sanzana primero en la Universidad Politécnica de Cataluña en la ciudad de Barcelona, España y luego en la Universidad y el Hospital de Concepción en Chile una investigación basada en la evaluación de un cemento fosfocálcico como sustitutivo óseo in vivo en conejos. Según Sanzana²⁹, lo que se hizo fue el estudio del comportamiento in vivo del cemento de fosfato α tricálcico (CFT), comparándolo con la hidroxiapatita coralina (HAC) y el autoinjerto óseo esponjoso (AOE). Se practicó defectos cavitarios de 6 mm de diámetro en la metáfisis distal del fémur derecho de 36 conejos albinos de la raza Nueva Zelanda. Los animales se dividieron en 3 grupos de 12 individuos. Los resultados se obtuvieron a las 4 y 12 semanas mediante estudios radiológico, histológico e histomorfométrico. Los resultados que se obtuvieron fueron que: “los estudios radiológico e histológico mostraron una correcta sustitución y

²⁸ CASTILLO BERMÚDEZ, Oscar. Cementos de fosfatos de calcio basados en fosfato tricálcico y fosfato dicálcico. Popayán: Universidad del Cauca, 2008 [consultado 20 de Marzo 2009], disponible en pdf

²⁹ SANZANA, Edgardo. Evaluación de un cemento fosfocálcico como sustitutivo óseo in vivo en conejos. En: Revista Chilena de Cirugía. Diciembre, 2006, vol. 58, no. 6, p. 10-20.

osteointegración de los 3 implantes por hueso neoformado”. El estudio histomorfométrico reveló que la neoformación ósea obtenida a las 4 y 12 semanas fue mayor, con diferencias estadísticamente significativas, para los grupos CFT y AOE, siendo equivalente entre estos 2 grupos. La reabsorción en el grupo CFT fue significativamente mayor respecto del grupo HAC, tanto a las 4 como a las 12 semanas ($p < 0.05$). Conclusión: El CFT es un material osteoconductor, osteotransductor y biocompatible que se comporta como sustituto óseo en los defectos femorales en el animal de experimentación.

Otro proyecto se realizó por un grupo de personas de la Universidad de Barcelona, y de la Universidad de la Habana. El proyecto se titula: “Obtención de un material vítreo bioactivo como sustituto del tejido óseo”. Correa dice que: “lo que se obtuvo fue un vidrio con un alto potencial bioactivo y con él se logró una interacción química favorable con el organismo. Esta buena interacción se consigue por la formación de una capa de fosfato de calcio tipo apatita sobre la superficie del biovidrio que permite una estrecha unión con el tejido óseo”³⁰.

Con la quitosana se tiene que a nivel nacional, en la ciudad de Medellín, el grupo de biomateriales de la Universidad de Antioquia realizó un proyecto llamado obtención de biopolímeros de quitina y quitosana a partir de caparazón de crustáceos. La quitina y la quitosana son dos polímeros naturales usados en la actualidad en aplicaciones médicas, debido a esto, generar nuevos procesos para su producción se ha convertido en un objetivo importante en el ámbito científico. El propósito de esta investigación fue implementar un método de obtención de biopolímeros de quitina y quitosana con las propiedades requeridas para su utilización biomédica. El método desarrollado permitió obtener quitina y quitosana, usando varias etapas, que incluyen una separación de la proteína adherida, una desmineralización con solución ácida y una desproteínización con solución básica en concentración y temperatura variable según el biopolímero de interés. Los materiales sintetizados fueron caracterizados usando microscopía óptica (OM), difracción de rayos X (XRD), espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) y análisis térmico diferencial (DTA). Estos análisis mostraron que las características de los biopolímeros fabricados son similares a los reportados en la literatura para este tipo de biomateriales³¹.

³⁰ CORREA, et al y otros y colaboradores. Obtención de un material vítreo bioactivo como sustituto del tejido óseo [en línea], La Habana: Universidad de la Habana, 2007 [consultado 23 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://cencomed.sld.cu/socbio2007/trabajos/pdf/t025.pdf>

³¹ ESCOBAR Diana Marcela, et al y otros y colaboradores. Obtención de biopolímeros de quitina y quitosana a partir de caparazón de crustáceos. Medellín: Universidad de Antioquia, 2007 [consultado 15 de Marzo 2009], disponible en pdf.

A nivel mundial, en la ciudad de Madrid, España, se realiza otro proyecto relacionado con la quitosana que se titula: “Estudios de la quitosana como portador de osteoblastos en cultivo”. “El objetivo fue comprobar la penetración por los osteoblastos humanos en cultivos en diversas preparaciones de quitosana. Lo que se encontró fue la penetrabilidad osteoblástica así como crecimiento superficial en membranas de quitosana en distintas concentraciones”³².

Finalmente, se encuentra que la celulosa en aplicaciones médicas se utiliza sobre todo para garantizar la cohesión e incrementar ciertas características que el sustituto óseo requiere para poder ser utilizado.

Un ejemplo de esto es una investigación realizada en Barcelona, España que aunque no utilizan principalmente el metilcelulosa como parte de sus materiales si la nombran como otra posibilidad para alcanzar los objetivos planteados. La investigación se llamó “nuevas formulaciones de cementos de fosfato de calcio macroporosos para la regeneración ósea”. El objetivo de esta investigación fue la mejora de la inyectabilidad y de la cohesión de un cemento de fosfato de calcio macroporoso desarrollado en estudios anteriores. La introducción de la macroporosidad en este tipo de materiales tiene como finalidad mejorar la reabsorción y la integración del cemento en el tejido óseo”³³. El material que se utiliza en vez de metilcelulosa es un polisacárido que se le añade a la fase acuosa llamado alginato de sodio.

Otro uso que le dan a la celulosa es para fabricar películas y diferentes compuestos a partir de ésta, para incrementar propiedades mecánicas como la tensión y el esfuerzo. A continuación se nombran algunas.

En primer lugar, en el año 2005, en Austria, científicos realizaron una publicación sobre nanocompuestos de celulosa. Lo que se hizo fue realizar varias mezclas de celulosa en diferentes proporciones con otras soluciones y realizar películas que después serían evaluadas con difracción de rayos X y pruebas de tensión para mirar las propiedades del material.

³² Estudios del quitosana como portador de osteoblastos en cultivo [en línea], Madrid: Universidad de Madrid, 2005 [consultado 24 de Marzo 2009], disponible en internet: <http://www.mapfre.com/ccm/content/documentos/fundacion/salud/revista-locomotor/vol03-n1-art6-preparacion-biomateriales.PDF>

³³ CAYRON, Méliisa. Nuevas formulaciones de cementos de fosfato de calcio macroporosos para la regeneración ósea [en línea], Barcelona: ETSEIB, 2005 [consultado 14 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://upcommons.upc.edu/pfc/bitstream/2099.1/3238/1/45070-1.pdf>

En segundo lugar, en el año 2008, en la India, se publicó un artículo llamado “Biocompuestos de almidón de celulosa reforzada: Mejora de las propiedades por el entrecruzamiento foto-inducido”.

En el presente estudio, las películas compuestas han sido preparadas a partir de las dispersiones acuosas de almidón con celulosa microcristalina utilizando glicerol como plastificante e irradiadas con luz ultravioleta (UV) utilizando benzoato de sodio como foto-sensibilizador. El entrecruzamiento fotónico se caracterizó midiendo la absorción del agua bajo el 100% de humedad relativa, el grado de inflamación y fracción de gel en dimetilsulfóxido (DMSO), durante el tiempo de irradiación. Se encontró que tanto la incorporación de la celulosa y la fotoirradiación disminuyeron la absorción de agua, la inflamación en DMSO y aumentaron la fracción de gel. Transiciones térmicas indicaron la lucha contra la plastificación de las cadenas de amilopectina en la interfaz de la matriz. Con el aumento de contenido de la celulosa y el tiempo de fotoirradiación, el módulo de elasticidad y la fuerza tienden a mejorar. Se resume que la combinación de refuerzo de celulosa y entrecruzamiento fotónico de la matriz hace mejorar las propiedades físicas y mecánicas.³⁴

En tercer lugar, en el 2009, en Portugal, nuevos biocompuestos utilizando celulosa fueron estudiados. En este caso los biocompuestos eran hechos a base de almidón termoplástico y celulosa bacteriana. Lo que se hizo en el trabajo fue comparar las propiedades de este nuevo material con otros reforzados con celulosa vegetal.

Por último, en el 2010 se han adelantado varios trabajos dentro de los cuales se tiene: “Quitosana, celulosa sisal, y biocompuestos quitosana/películas de celulosa sisal preparados a partir de soluciones acuosas de tiourea/NaOH” y “Películas transparentes de quitosana reforzadas con un alto contenido de nanofibrillas de celulosa”. En el primer trabajo: “se intenta utilizar soluciones acuosas NaOH/tiourea como disolvente común para elaborar películas de quitosana/celulosa. Los biopolímeros se analizaron antes y después de la disolución en el disolvente alcalino para estudiar el impacto del disolvente sobre la celulosa y la quitosana. La caracterización de biocompuestos por espectroscopia infrarroja (FTIR), microscopia electrónica de barrido (SEM), difracción de rayos X,

³⁴ KUMAR Annamalai Pratheep y SINGH Raj Pal. Biocomposites of cellulose reinforced starch: Improvement of properties by photo-induced crosslinking. En: Bioresource Technology. Mayo, 2008, vol. 99, p. 8803-8809.

análisis térmico y por el estudio de biopackaging- Interacción agua se llevó a cabo”³⁵. El segundo trabajo describe: “la preparación y caracterización de películas de nanocompuesto en diferentes matrices de quitosana y en nanofibrillas de celulosa para mejorar propiedades de resistencia”³⁶.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, las personas sufren de traumas físicos causados principalmente por enfermedades degenerativas, accidentes, entre otras. Estos traumas se han venido tratando con la práctica de cirugías reconstructivas, que utilizan diversos biomateriales desarrollados a partir de materiales convencionales como metales, plásticos, cerámicos y compuestos según el uso, ubicación, función, órgano o tejido duro o blando a reemplazar o reparar.

El problema al que se ven enfrentados hoy en día los fabricantes de los fosfatos de calcio que lo usan para relleno óseo es que no cumple con todas las características necesarias para cumplir la función del hueso. Aunque se asemeja mucho al tejido óseo, por su porosidad, su color y demás, no le da el soporte necesario y la resistencia necesaria al impacto que debe tener. Lo anterior, puede causar que se quiebre fácilmente y que deba ser cambiado constantemente. Por otro lado, es soluble en agua entonces se desintegra con facilidad. Lo que se pretende en el proyecto es que al mezclar el fosfato tricálcico con la quitosana y la celulosa se genere un producto que además de tener todas las ventajas anteriormente mencionadas, tenga buen soporte, resistencia mecánica, y que sea insoluble en agua. La celulosa y la quitosana son insolubles en agua, la celulosa no es digerida por el cuerpo humano ya que no tenemos la enzima necesaria para digerirla, y al ser la celulosa la encargada de darle el soporte a las plantas debido a su estructura química y a su estructura física, también le daría el soporte necesario al tejido óseo que se desea fabricar. La quitosana se utilizaría para mezclar la celulosa y el fosfato ya que es el material líquido que se va a usar.

En este orden de ideas, teniendo en cuenta que la principal aplicación de los rellenos óseos es reparar o reconstruir las partes del cuerpo humano que han

³⁵ ALMEIDA, et al y otros y colaboradores. Chitosan, sisal cellulose, and biocomposite chitosan/sisal cellulose films prepared from thiourea/NaOH aqueous solution. En: Carbohydrate Polymers. 2010.

³⁶ FERNANDES Susana C.M., et al y otros y colaboradores. Transparent Chitosan Films Reinforced with a high content of Nanofibrillated cellulose. En: Carbohydrate Polymers. 2010.

sufrido traumas físicos; el problema específico de esta investigación se basa en obtener un sustituto óseo a partir de fosfato tricálcico y quitosana reforzado con fibras de celulosa que sea biocompatible y biofuncional, en búsqueda del mejoramiento de la calidad de vida de las personas con dicha problemática.

Con todo lo anterior, lo que se logra es crear un producto de alta calidad que cumpla con las propiedades necesarias para suplantar un hueso o un diente o cualquier estructura ósea, con todas sus características, fabricándolo a nivel nacional, disminuyendo costos, permitiendo que más personas accedan a él y colaborando con el medio ambiente.

1.3 OBJETIVO GENERAL

Obtener la mejor combinación de los niveles de fosfato tricálcico, quitosana, y celulosa para maximizar la resistencia a la compresión de un sustituto óseo.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener la combinación de un sustituto óseo combinando niveles de fosfato, quitosana y celulosa.
- Caracterizar el material en cuanto a pH, temperatura.
- Evaluar la resistencia mecánica de las muestras.
- Obtener imagen de SEM para las muestras del sustituto óseo con mayor resistencia mecánica.

1.5 JUSTIFICACIÓN

Con el paso de los años, el deterioro progresivo de los tejidos corporales se va haciendo efectivo, causando problemas a las personas. Uno de los tejidos con mayor vulnerabilidad al daño es el hueso, pues pierde densidad y en consecuencia pierde fuerza con el tiempo. Las mujeres son las más afectadas debido a los cambios hormonales asociados con la menopausia. La disminución de la densidad se debe a que los osteoblastos, células encargadas del crecimiento óseo, se vuelven menos productivas en la creación de hueso y la reparación de microfracturas.

Los rellenos óseos como implantes son muy importantes cuando se tienen personas con amputaciones, con luxaciones o algún tipo de fractura, esto si hablamos de los huesos como tal. Si hablamos de los dientes, nuestro producto también va a servir para la fabricación de alguna prótesis o de alguna órtesis. Son muchas las personas que hoy en día necesitan de un implante de este tipo, y que están pagando mucho dinero por los que ya existen, que no cumplen con las características necesarias para suplantar un hueso o un diente. Por otro lado, son muchas las clínicas y organizaciones que requieren de cementos óseos como implantes para abastecer el mercado y que están importándolo porque no hay aún una empresa que se encargue de fabricarlo en el país.

De esta manera, la concepción de este proyecto fue considerada para proporcionar un material de mayor calidad. Cuando el fosfato tricálcico se mezcla con la celulosa y la quitosana se obtiene un relleno óseo lleno de ventajas, ya que las desventajas de trabajar sólo con el fosfato las cubre la celulosa y la quitosana.

Finalmente, al fabricar este material en Colombia, se reduce el precio al público debido a la reducción en los costos de fabricación, y a que no es necesaria la importación de insumos para su elaboración.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. BIOMATERIALES, BIOCERÁMICOS, BIOPOLIMEROS

En los últimos años, los avances tecnológicos han aumentado en gran medida sobre todo en el sector de la salud, permitiendo una mejor calidad de vida de las personas. Ahora, las personas tienen acceso a vacunas y medicamentos que antes no se tenían; a equipos médicos de alta tecnología que hacen de los exámenes médicos y de las cirugías algo mucho más eficaz y eficiente; a implantes y prótesis con fines tanto estéticos como medicinales, etc.

Uno de los campos más importantes y valiosos para la humanidad es el desarrollo de los biomateriales. El hombre ha prolongado vidas mediante la síntesis de materiales que son biocompatibles con el ser humano, reemplazando o mejorando alguna parte del cuerpo, que ya está deteriorada, con metales, polímeros, cerámicos o compuestos.

2.1.1 Biomateriales. El término biomaterial acompaña a todos aquellos materiales utilizados para aplicaciones médicas principalmente, aunque también se encuentran bajo esta clasificación otros materiales de uso extracorporal. Hoy en día existen diferentes concepciones de lo que realmente es un biomaterial, por una parte, tenemos que un biomaterial es “un material ideado para interactuar con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o substituir cualquier tejido, órgano o función del cuerpo” según la *Second Consensus Conference on definitions in Biomaterials, Chester, U.K, 1992*³⁷.

Por otro lado, hay quienes definen a los biomateriales como “aquellos materiales de origen natural o sintético que se utilizan para dirigir, suplementar o reemplazar alguna función de un tejido vivo”³⁸ o como “una sustancia sistemáticamente y farmacológicamente inerte diseñada para implantación dentro de un sistema vivo o su incorporación a éste”³⁹.

³⁷ NAVARRO, Melba. Desarrollo y caracterización de materiales biodegradables para regeneración ósea. [en línea]: Hueso. Madrid: tesis doctorales cesca, 2005 [consultado 2 de abril de 2010]. Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVAILABLE/TDX-0315106-144530//02Mnt02de11.pdf

³⁸ BLACK, Jonathan. Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility. 4 ed. New York: Taylor and Francis Group, 2006. 470 p.

³⁹ SERGEY. Bioceramics of calcium orthophosphates. En: Biomaterials. (2010), vol 31, p.1465-1485.

La principal diferencia de otras clase de materiales y los biomateriales es su habilidad de permanecer en un ambiente biológico sin dañar el entorno y sin sufrir daños en ese proceso. La disciplina de los biomateriales se funda en el conocimiento de la interacción sinérgica de la ciencia de materiales, ciencias biológicas, la ciencia química, la ciencia médica y la ciencia mecánica y requiere la aportación de todas estas áreas de manera que biomateriales implantados pueda desempeñarse adecuadamente e interrumpir las funciones normales del cuerpo lo menos posible⁴⁰.

Cualquier material aplicable en implantes quirúrgicos tiene un amplio espectro de posibilidades de reaccionar bioquímicamente al estar dentro del cuerpo. Este espectro de posibilidades puede dividirse en las siguientes categorías⁴¹: Materiales casi inertes, Materiales bioactivos, Materiales bioabsorbibles.

Materiales casi inertes, ningún material es completamente inerte dentro del cuerpo, es decir, todos generan una respuesta del tejido vivo aunque en algunos casos ésta sea muy leve, son materiales considerados muy poco reactivos debido a que son muy poco solubles cuando están dentro del cuerpo humano.

Los materiales bioactivos, reciben una respuesta biológica específica en la interfaz, estos forman enlaces o uniones interfaciales con el tejido adyacente. Sin embargo, el tiempo en el cual se crea el enlace, la fuerza del enlace, los mecanismos de enlace y el grosor de la capa formada, difieren de un material a otro.

Por su parte, los materiales bioabsorbibles, tienen la capacidad de ser compatibles con el tejido y de degradarse cierto tiempo después de ser implantados, dando lugar a productos que no son tóxicos y pueden ser eliminados por el organismo o metabolizados por éste. Generalmente, este grupo está representado por los polímeros biodegradables, aunque existen ciertos materiales cerámicos los cuales también son reabsorbibles. Este tipo de materiales fueron desarrollados para eliminar la necesidad de una segunda intervención quirúrgica debida a la remoción del implante ya que los mismos tienen la finalidad de proveer la rigidez suficiente para que el hueso comience a sanar, mantener sus propiedades mecánicas mientras que el hueso forma el callo óseo y luego iniciar su degradación o período

⁴⁰ VALLET-REGÍ, María. Evolution of bioceramics with in the field of biomaterials. En: C. R. Chimie. 2009, p.12

⁴¹ DUFFÓ, Gustavo. Biomateriales; una mejor calidad de vida. Buenos aires: Eudeba, 2009, p. 129.

de reabsorción⁴². Los materiales bioabsorbibles son la mejor alternativa para el soporte temporal de diferentes tipos de tejido por las siguientes razones⁴³:

- En la etapa de reparación de un tejido (como el hueso, tendones, músculo, piel, etc.), los implantes absorbibles mantienen las propiedades mecánicas requeridas por el tejido. Con el tiempo, el implante se desintegra gradualmente y las tensiones son transferidas en forma gradual al tejido en cuestión.
- No requieren una segunda intervención quirúrgica para retirar el implante.
- Después de la reabsorción del implante, los riesgos o complicaciones a largo plazo relacionadas con el implante, pueden ser reducidos.

Dispositivos bioabsorbibles han sido utilizados en muchos aspectos de la cirugía ortopédica, incluyendo la fijación de fracturas, reemplazo óseo, reparación de hombro, cartílago y menisco, fijación de ligamentos y liberación de fármacos. Estos materiales han sido usados en forma de tornillos, clavos, y placas paracirugía ortopédica, oral y craniofacial⁴⁴.

2.1.1.1 Biocompatibilidad. Además de las propiedades y exigencias propias de cada material según su destino y aplicaciones particulares, éstos deben cumplir un número de requisitos que son comunes a todos los biomateriales. El principal requisito es la biocompatibilidad, es la capacidad de un material de llevar a cabo su función, junto con una respuesta biológica apropiada, ante una situación específica⁴⁵.

Esto implica la aceptación del dispositivo artificial por parte del cuerpo y que⁴⁶: no irrite a los tejidos circundantes, no provoque una respuesta inflamatoria, no produzca reacciones alérgicas, no tenga efectos carcinogénicos.

⁴² AN, WOOLF. Pre-clinical in vivo evaluation of orthopedic bioabsorbable devices. En: biomaterials. 2000 vol 24, p.2635-2652.

⁴³ TÖRMÄLÄ, et al y otros colaboradores. Bioabsorbable Polymers: materials technology and surgical applications. Proc Inst Mech Engrs 1998; p. 101-111.

⁴⁴ SERGEY, Op. cit., p.1468.

⁴⁵ WILLIAMS. Definitions in Biomaterials [en línea]. Amsterdam,1987.[consultado 03 de Abril 2010].Disponible en:<http://www.amemi.org/Docs/simposiamateriales/carteles/126crecimentobiomimético.pdf>

⁴⁶ DUFFÓ, Op. cit., p.8

2.1.1.2 Aplicaciones de los biomateriales. Los biomateriales son empleados en distintos contextos y cada uno de ellos asociado a algún tipo de aplicación particular. Algunas posibilidades son⁴⁷: Para reemplazo de partes dañadas, enfermas o faltantes: máquina para diálisis renal, reemplazo de la articulación de la cadera, implantes y prótesis dentales, etc.; Para asistir en cicatrizaciones y curaciones: suturas quirúrgicas, placas y tornillos para fijación de fracturas óseas, etc.; Para mejorar funciones: marcapasos cardíaco, lentes de contacto, etc.; En correcciones estéticas: modificación de labios, pechos, barbilla, etc.; Como ayuda para diagnósticos y tratamientos: catéteres, electrodos específicos, drenajes, etc. En la tabla 1 se presenta un resumen de aplicaciones en medicina y odontología de biomateriales sintéticos y naturales modificado.

Tabla 1. Algunas aplicaciones en medicina y odontología de biomateriales sintéticos y naturales modificado

Aplicaciones	Material Frecuentemente empleado
Sistema Óseo	
• Reemplazo de articulaciones	• Aleaciones de titanio, acero inoxidable, polietileno
• Placas para la fijación de fracturas	• Acero inoxidable, aleación cobalto-cromo
• Cemento para huesos	• Polimetilmetacrilato
• Reparación de defectos óseos	• Hidroxiapatita
• Ligamentos y tendones artificiales	• Dacrón®, Teflón®
• Implantes dentales	• Titanio, alúmina, fosfato de calcio
Sistema Cardiovascular	
• Prótesis vasculares	• Dacrón®, Teflón®, poliuretano
• Válvulas de corazón	• Tejido reprocesado, acero inoxidable, Dacrón®
• Catéter	• Goma de silicona, Teflón®, poliuretano
Órganos	
• Corazón artificial	• Poliuretano
• Placas para reparación de la piel	• Materiales compuestos de silicona-colágeno
• Riñón artificial (hemodiálisis)	• Celulosa, poliacrilonitrilo
• Respiradores artificiales	• Goma de silicona
Sentidos	
• Lentes intraoculares	• Polimetilmetacrilato, goma de silicona
• Lentes de contacto	• Silicona-acrilato, hidrogeles

Fuente: DUFFÓ, Gustavo. Biomateriales; una mejor calidad de vida. Buenos aires: Eudeba, 2009, P. 12.

2.1.1.3 Clasificación de los biomateriales. Se dividen en 4 categorías: metales, polímeros, cerámicos y compuestos;

⁴⁷ Ibid., p. 10.

Biocerámicos. Dentro de las características de los cerámicos se tiene que son los materiales más duros que existen, pero por eso mismo no soportan los golpes y se quiebran con mucha facilidad, son frágiles, tienen una buena estabilidad química por su carácter casi inerte, y que conduce a una buena biocompatibilidad, su alta resistencia a la temperatura, poca conducción de la temperatura y la electricidad. Lo anterior debido a su porosidad y la compactación de su estructura. Dentro de sus desventajas en comparación con otro tipo de materiales es que poseen poca resistencia mecánica, es decir, no soportan ser sometidos a altos impactos⁴⁸.

La utilización de cerámicas para la reconstrucción ósea se basa en su semejanza estructural respecto a la fase mineral del hueso. A pesar de la alta fragilidad de los materiales cerámicos, algunos de ellos poseen propiedades físicas iguales o mejores que algunas aleaciones metálicas como por ejemplo resistencia al calor, corrosión, desgaste y una gran dureza entre otras.

En ortopedia, las cerámicas han sido utilizadas en diferentes aplicaciones como las prótesis articulares en forma de piezas de cerámica densas. Otras aplicaciones de las cerámicas incluyen los cementos óseos para el relleno de pequeños defectos, los materiales reabsorbibles para la estimulación de la regeneración ósea y los recubrimientos de implantes metálicos entre otras⁴⁹. En general, las biocerámicas puede tener funciones estructurales como reemplazos de articulaciones o tejidos, se utilizan como recubrimientos para mejora la biocompatibilidad de los implantes de metal. Algunos tipos de biocerámicas cuentan incluso con una capacidad de suministro de fármacos⁵⁰.

Reactividad de la superficie es una de las características comunes de los biocerámicos. Contribuye a la unión del hueso y fomentan la formación de tejido óseo, ya que estará en contacto con un medio acuoso y en presencia de células y proteínas⁵¹. En la tabla 2 se presentan algunas cerámicas empleadas como biomaterial, su fórmula química y propiedades.

⁴⁸ Evolution of bioceramics with in the field of biomaterials, Op. cit., p.3

⁴⁹ LARRY. Bioceramics: From Concept to Clinic. En Journal:ceram.soc.1991, vol.74, p. 1487-1510

⁵⁰ Bioceramics and pharmaceuticals: A remarkable synergy, Op, Cit., p. 35.

⁵¹ SERGEY, Op. cit., p.1469.

Tabla 2. Fórmula química, propiedades mecánicas y respuestas biológicas de algunas cerámicas empleadas como biomaterial

Cerámica	Fórmula	Módulo de Elasticidad (GPa)	Máxima Tensión de Compresión (MPa)	Máxima Tensión de Tracción (MPa)	Comentario
Alúmina	Al_2O_3	380	4500	350	Bioinerte
Zirconia	ZrO_2	200		820	Bioinerte
Carbón pirolítico	C	18/28	517	280/560	Bioinerte
Bioglass®	$\text{Na}_2\text{CaO.P}_2\text{O}_5.\text{SiO}_2$	22	500	56/83	Bioactivo
Hidroxiapatita (de alta temp.)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	100			Bioactivo
Fosfato tricálcico	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	40/117	510/896	69/193	Biodegradable
Hidroxiapatita (de baja temp.)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$				Biodegradable

Fuente: DUFFÓ, Gustavo. Biomateriales; una mejor calidad de vida. Buenos aires: Eudeba, 2009, P. 12.

Una forma en la que se clasifican los biomateriales cerámicos es^{52,53}:

- TIPO A: Si el material empleado es tóxico, el tejido circundante muere.
- TIPO B: No absorbibles o bio-inertes. Si el material no es tóxico y es biológicamente inactivo, se forma un tejido fibroso alrededor del material de espesor variable. Las cerámicas inertes producen una respuesta mínima por parte del organismo, y llevan al encapsulamiento del material como consecuencia de lo que se denomina respuesta al cuerpo extraño. Estos materiales son extremadamente estables, tanto química como físicamente, y sufren muy poca alteración en contacto con el medio biológico. Las cerámicas inertes más frecuentemente empleadas son la alúmina, la zirconia parcialmente estabilizada y nitruro de silicio. Estos tres materiales tienen la característica de que presentan una alta resistencia a la compresión, una excelente resistencia al desgaste y una inercia química casi total.
- TIPO C: Bioactivos o con superficie reactiva (semi-inertes). Si el material no es tóxico y es biológicamente activo, se producen nuevos enlaces químicos entre el material y el tejido que lo rodea. Las cerámicas bioactivas producen un

⁵² DUFFÓ, Op. cit., p.106

⁵³ BALAS, Op. cit., p.770

enlace químico directo con los tejidos, en particular con los huesos. Son materiales cuya superficie es muy reactiva, aunque presentan una baja solubilidad en el medio biológico. Son empleadas frecuentemente para la fijación de implantes en el sistema óseo.

El exponente más importante de esta familia de cerámicas está dado por la hidroxiapatita (HA), que es el componente del hueso. Este material tiene pobres propiedades mecánicas y se lo emplea para aplicaciones que no deben soportar cargas, como, por ejemplo, en recubrimientos de acero inoxidable, titanio o aleaciones de cobalto-cromo en implantes óseos y dentales y para reconstrucciones maxilofaciales.

Otro grupo de materiales bioactivos son los denominados vidrios bioactivos. Se ha demostrado que ciertas composiciones de vidrios se enlazan químicamente con los tejidos. Una característica común de estos materiales es una modificación de su superficie que es dependiente del tiempo transcurrido luego de su implantación, la superficie forma una película biológicamente activada de hidroxiapatita carbonatada que resulta de interfase enlazante con los tejidos.

- TIPO D: Biodegradables o reabsorbibles (no inertes). Si el material no es tóxico pero se disuelve en el medio biológico, el tejido circundante gradualmente va reemplazando al material que se va disolviendo.

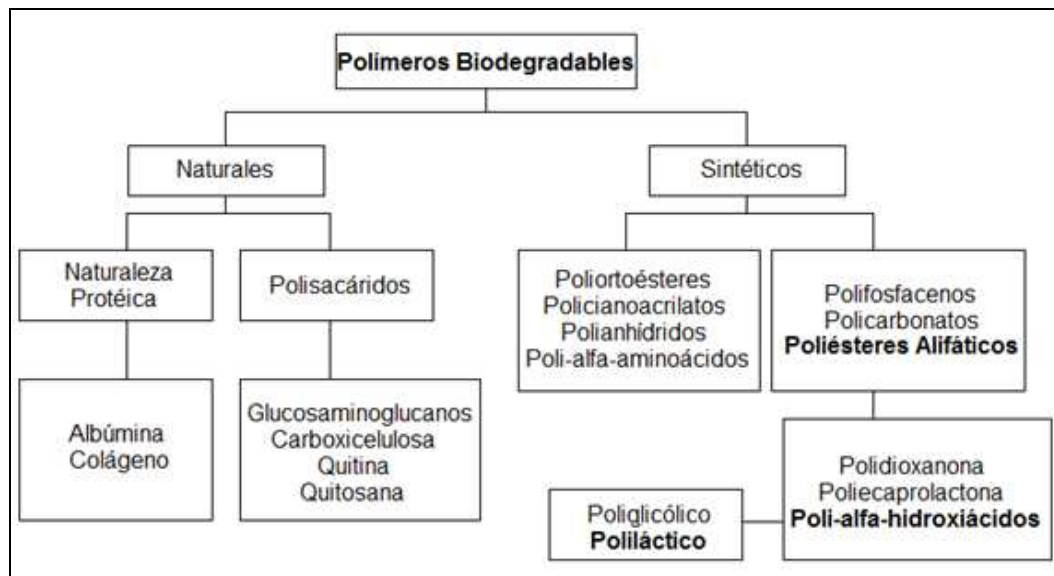
Por su parte, algunas cerámicas tienen la particularidad de que son destruidas químicamente por el medio biológico, o sea, reabsorbidas. Los productos químicos generados por su degradación son capaces de ser procesados por las rutas metabólicas normales del organismo sin producir efectos nocivos. La velocidad de su disolución está dada por su composición química y por la relación entre el área expuesta al medio biológico y el volumen del material. Uno de los exponentes más importantes de este tipo de cerámicas son las de fosfato de calcio⁵⁴.

La velocidad de biodegradación se incrementa a medida que se incrementa el área superficial, cuando decrece la cristalinidad, cuando decrece la perfección cristalina y cuando decrece el tamaño de los cristales o granos. Hay algunos factores que tienden a disminuir la velocidad de biodegradación, tales como la inclusión de iones fluoruro en la cerámica.

⁵⁴ DUFFÓ, Op. cit., p.87

Biopolímeros. Los materiales poliméricos tienen una amplia variedad de aplicaciones en el campo de la implantología médica ya que presentan propiedades físicas, químicas y mecánicas más cercanas a las de los tejidos vivos, que en su mayor parte están formados por polímeros naturales, como las proteínas y los polisacáridos. Además, son de fácil procesado y pueden obtenerse en diversas formas. Los polímeros son mucho más blandos que los metales y, en cuanto a su conductividad térmica, son mejores aislantes que las cerámicas. Tanto sus propiedades de aislamiento eléctrico como de aislamiento térmico están limitadas por su poca resistencia a la temperatura⁵⁵. En la figura 1 se pueden conocer los polímeros biodegradables que más se utilizan.

Figura 1. Polímeros biodegradables de uso más generalizado



Fuente: NAVARRO, Melba. Desarrollo y caracterización de materiales biodegradables para regeneración ósea, [en línea]: Hueso. Madrid: tesis doctorales cesca, 2005 [consultado 2 de abril de 2010]. Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVAILABLE/TDX0315106144530//02Mnt02de11.pdf

Polímeros tienen muchas posibilidades dependiendo de su composición química y estructura (grado de biodegradabilidad, hidrofílica / relación hidrófobos, dureza y flexibilidad, etc), pero muy pocos han mostrado buenas propiedades bioactivas para garantizar la osteointegración del implante⁵⁶.

⁵⁵ DUFFÓ, Op. cit., p.93

⁵⁶ Evolution of bioceramics with in the field of biomaterials, Op. cit., p.4.

Los biomateriales poliméricos, ampliamente utilizados en clínica, deben su éxito a las enormes posibilidades que presentan, tanto en variedad de compuestos como en la posibilidad de fabricarlos de muy distintas formas, con características bien determinadas, y con facilidad de conformarlos en fibras, tejidos, películas o bloques. Pueden ser tanto naturales como sintéticos y, en cualquier caso, se pueden encontrar formulaciones bioestables (con carácter permanente y particularmente útiles para sustituir parcial o totalmente tejidos u órganos lesionados o destruidos) o biodegradables (con carácter temporal, con una funcionalidad adecuada durante un tiempo limitado, el necesario mientras el problema subsista)⁵⁷.

Existen aplicaciones de polímeros tanto en implantes quirúrgicos, como en membranas protectoras o en sistemas de dosificación de fármacos y tienen particular importancia los cementos óseos acrílicos, que han encontrado importantes campos de aplicación, en particular, en odontología y traumatología, dadas las ventajas que presentan frente a otros cementos, como son su fácil aplicación y su rápida polimerización. Sin embargo, por desgracia presentan desventajas, tales como el calor que se desprende durante la polimerización, que conduce en muchos casos a problemas de toxicidad, y a la contracción que sufre una vez endurecido, lo que origina movilidad de la prótesis fijada. Sin embargo, pese a estos problemas, su utilización hoy por hoy es prácticamente insustituible.

Biocompuestos. Un material compuesto es un material que está formado por dos materiales diferentes, combinados de modo tal que se puedan aprovechar las propiedades mecánicas ventajosas de cada uno de ellos. Un ejemplo típico de material compuesto es el plástico reforzado con fibras. Entre éstos el más común es la fibra de vidrio (fiberglass) que está formado por pequeñas fibras de vidrio (glass fibers) encapsuladas por medio de una resina de poliéster. Las fibras de vidrio son muy duras, pero al doblarse se quiebran con facilidad. El poliéster es muy flexible y fácil de deformar. Cuando los dos materiales se combinan, el plástico que sostiene a las fibras evita que éstas se doblen y quiebren, mientras que las fibras no permiten que el conjunto se deforme. De este modo, se consigue un material mucho más resistente a la rotura que cada uno de los materiales que lo constituyen.

Metales. Presentan problemas de corrosión y la toxicidad, pero su comportamiento mecánico es óptimo. Hay metales en base de Fe, Co, Ti, entre otros⁵⁸.

⁵⁷ Ibíd., p.5.

⁵⁸ DUFFÓ, Op. cit., p.100.

2.2. CERÁMICAS DE FOSFATO DE CALCIO

La forma más común del fosfato de calcio es la hidroxiapatita (HA) y el fosfato tricálcico beta (β -FTC), en forma de material poroso, que pretende dar solución al relleno de una cavidad y a su futura colonización por nuevo tejido óseo por ende son biocompatibles, son osteoconductores y bioactivos, y con ellos se puede llegar a una osteointegración⁵⁹.

La similitud de HAP y β -FTC con la fracción mineral del hueso explica la reacción bioquímica positiva en la interface cerámica-hueso. El comportamiento *in vivo* de los implantes constituidos por fosfatos de calcio depende de una variedad de factores, entre ellos están la relación de calcio a fósforo molar (Ca/P), la estructura cristalográfica y la porosidad.

Dentro los fosfatos existentes solo algunos son útiles para aplicaciones biomédicas, los fosfatos con una relación Ca/P iónico menor que 1 no son los adecuados para la implantación en el cuerpo debido a su alta solubilidad y acidez⁶⁰.

La HAP y β -FTC tienen una fase estable y esta depende considerablemente de la temperatura y de la presencia de agua, tanto durante el procesamiento como en el medio donde luego se utilizarán.

Existe una importante relación entre Ca/P, pH y solubilidad. Así tenemos que, mientras menor sea la relación Ca/P, el nivel de pH disminuirá y la solubilidad aumentará. La fase estable para la HA y el β -FTC, es cuando hay un pH 4,2⁶¹.

HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) y β -FTC (β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) son ortofosfatos cálcicos, pero a pesar de tener una composición química muy similar (Tabla 1) su comportamiento en las condiciones del medio fisiológico es muy diferente⁶².

⁵⁹ ARIAS, Op, Cit., p. 13.

⁶⁰ SERGEY, Op. Cit., p. 1465–1485.

⁶¹ NAVARRO, Op. Cit., Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVE/TDX-031510de11.pdf

⁶² FRANCO, et al y otros y colaboradores. Procesamiento cerámico de β -FTC para la fabricación de piezas implantables. En: boletín de la sociedad española de Cerámica y Vidrio. 2007, vol.5, p.6.

Tabla 3. Composición química referida al porcentaje en peso de cada elemento para HA y β -FTC

Compuestos	%Ca	%P	%O	%H
β -FTC	38,76	19,97	41,26	0
HA	39,89	18,5	41,41	0,2

Fuente: FRANCO, et al y otros y colaboradores. Procesamiento cerámico de β -FTC para la fabricación de piezas implantables. En: boletín de la sociedad española de Cerámica y Vidrio. 2007, vol. 5, p. 6.

El β -FTC es más soluble que la HA a todos los pH's, siendo la HA más estable en medio fisiológico, frente a la relativa solubilidad del β -FTC, que es reabsorbido gradualmente.

Esta estabilidad a largo plazo del HA en las condiciones de pH y temperatura del medio fisiológico y su excelente bioactividad cuando se emplea como sustituto óseo lo han convertido en el material biocerámico de referencia. Pero, para determinadas aplicaciones, la baja reabsorción que presentan los implantes de HA representa un problema, ya que dificulta la remodelación ósea por procesos de disolución precipitación.

Tabla 4. Constantes del producto de solubilidad para β -FTC y HA

Compuesto	Ca/P	Solubilidad a 25°C, -log(Ksp)	Solubilidad a 37°C, -log(Ksp)
-FTC	1,5	28,9	29,5
HAP	1,67	58,4	58,6

Fuente: FERNÁNDEZ, Enrique. Obtención y caracterización de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio en el sistema CaHPO_4 - α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: cementos de fosfato de calcio. Trabajo de grado ingeniero de materiales. Barcelona: UPC. Departamento de ciencia de materiales e ingeniería metalúrgica, 1996. P.13

Como consecuencia se ha incrementado el uso de β -FTC como material para sustitución ósea, debido a su relativa solubilidad, sus propiedades osteoconductoras y a su gran biocompatibilidad⁶³.

⁶³ Ibíd., p.7

2.2.1 Fosfato tricálcico. A principios del siglo pasado, se empezaron a estudiar una serie de materiales que podían ser utilizados como sustitutos óseos temporales, los cuales permitían estimular o al menos facilitaban el crecimiento del hueso adyacente, mientras que dicho material era gradualmente reabsorbido. Así, Albee y Morrison en 1920, fueron quienes encontraron el fosfato tricálcico (FTC), componente de la fracción inorgánica del hueso, cuando investigaban un inductor de la regeneración ósea para la curación de las fracturas. Fue a partir de los años 1970, cuando comenzó a despertar interés en algunos investigadores las cerámicas «biodegradables o bioreabsorbibles» de beta-fosfato tricálcico (β -FTC).

El sustituto óseo fosfato tricálcico tiene una fase mineral similar a la del hueso humano en un 70%, con propiedades osteoconductoras que permiten la fijación de células formadoras de hueso y el desarrollo de redes vasculares. También proporciona un equilibrio estructural similar al del hueso del paciente, con reabsorción y remodelación similar al proceso fisiológico, sin reacciones de rechazo o inflamación anormal y sin riesgo de transmisión viral⁶⁴.

La resistencia a la compresión de β -FTC es constante (7,5+1) MPa. Es semejante a la del hueso esponjoso que se encuentra entre 2 y 10 MPa. Se ha comprobado que el fosfato tricálcico experimenta un proceso completo de remodelación. Para que ello tenga lugar es imprescindible que exista osteoconductividad. Esta depende fundamentalmente tres factores: porosidad global, macroporos conectados y microporos. Cuanto más se asemeje esta estructura al tejido esponjoso natural, una mejor estructura proporcionará para la infiltración del tejido óseo. Una porosidad elevada aumenta la osteoconductividad, pero una porosidad excesiva debilita la resistencia mecánica del material. Así, macroporos de 100 a 500 micras, que se considera como una exigencia para una adecuada vascularización y colonización ósea de osteoblastos y osteoclastos, además los macroporos se deben conectar entre sí para permitir la formación de tejido óseo en todo el implante⁶⁵.

Los microporos se definen por su tamaño inferior a 10 micras. Permiten la circulación de líquidos orgánicos y aceleran la remodelación al aumentar la superficie. La clave del éxito está en la remodelación; es decir, en los procesos de neoformación ósea y resorción simultáneas y en el tiempo en que ocurre ésta.

⁶⁴ Artrodesis cervical anterior con cajas de fusión intercorporal de carbono tipo bengal, placas slim loc y fosfato tricálcico [en línea]. Bogotá D.C: Sccot, 2008 [consultado 22 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: dirección electrónica: http://www.sccot.org.co/BancoMedios/Documentos%20PDF/artrodesis_cervical_anterior_con_cajas_de_fusi%C3%B3n_interco_poral_carbono_tipo_bengal.pdf

⁶⁵ SERGEY, Op, Cit., p.1465–1485

La velocidad de integración de un sustituto óseo es de gran importancia, Si la resorción se produce con excesiva rapidez, los osteoblastos pierden la estructura necesaria para la neoformación ósea; pero si es demasiado lenta, no se producirá el reemplazo por tejido óseo en el tiempo adecuado. Se ha definido un tiempo ideal entre 6 y 18 meses. Por la semejanza tanto estructural como química entre el fosfato tricálcico y el tejido óseo, los osteoclastos proceden a su resorción como si se tratara de tejido óseo natural o endógeno. Se fijan a la matriz y abren fositas y surcos en la superficie del implante. Al mismo tiempo, se genera tejido óseo neoformado; los osteoblastos rellenan las fositas y los surcos mediante la síntesis de matriz extracelular que posteriormente se calcifica⁶⁶.

El FTC está indicado siempre que se necesite hueso esponjoso. Existen presentaciones en cuñas y bloques de distintos tamaños y gránulos que permiten rellenar tanto los defectos con formas geométricas definidas como los no definidos. Está indicado en el relleno de defectos óseos causados por tumores benignos, quistes, osteotomías, fracturas impactadas, artrodesis, pseudoartrosis, relleno de los lugares en los que se ha tomado injerto esponjoso, en las fusiones vertebrales, en el relleno de cajetines o implantes, etc⁶⁷.

2.2.2 Cementos de fosfatos de calcio. Son biomateriales que incorporarán las ventajas de los fosfatos de calcio y además se pueden utilizar como un cemento.

Las ventajas son enormes ya que se dispone de las propiedades de moldeabilidad, inyectabilidad y de adaptación completa a la cavidad a rellenar, *in situ*, en el lugar de operación. De esta manera el tejido óseo implantado se ve beneficiado por las características que aporta el fraguado del material, en un tiempo clínicamente aceptable, hay la resistencia mecánica necesaria para que la recuperación funcional del tejido pueda iniciarse en un tiempo menor. Otra de las ventajas es que los cementos de fosfatos de calcio tienen la propiedad de activar las funciones osteoclásticas y osteoblásticas propias de un proceso de regeneración ósea. Además de que estas funciones actúan sobre el mismo material transformándolo con el tiempo en una estructura organizada característica de un hueso neoformado⁶⁸.

Entre las desventajas se encuentran su débil resistencia mecánica y fragilidad, debido a su naturaleza cerámica, aunque altos niveles iniciales de resistencia

⁶⁶ GIMENO. Sustitutivos óseos en fracturas del radio distal. En: patología del aparato locomotor. 2007, vol. 5, no. 2, p 9

⁶⁷ *Ibíd.*, p.6

⁶⁸ FERNÁNDEZ, Op Cit., p. 130.

pueden lograrse controlando el grado de porosidad y el grosor del implante, ofreciendo la ventaja de una fijación biológica por crecimiento óseo dentro de los poros interconectados⁶⁹

2.3. QUITOSANA

La quitosana es el derivado de la quitina, éste es un polímero con propiedades tales como biocompatibilidad, biodegradabilidad, toxicidad nula, es biodegradable, soluble en soluciones de ácidos orgánicos, y resistente a los ambientes alcalinos⁷⁰.

La quitina es un polímero natural que se clasifica dentro del tipo polisacárido, considerado a menudo como un derivado de la celulosa por sus características, pero con ciertas diferencias en su estructura molecular. La quitina es blanca, dura, inelástica y es la mayor fuente de contaminación superficial de las áreas cercanas al mar⁷¹.

La quitina es un polímero natural que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. La quitina es el componente principal de las conchas de los crustáceos e insectos a los que les confiere rigidez e impermeabilidad. También se encuentra en algunos hongos, y algunos moluscos⁷².

2.3.1 Breve reseña histórica sobre la quitosana. Por su amplia distribución en la naturaleza la quitina es el segundo polisacárido en abundancia, después de la celulosa. Fue descubierta por Braconnot en 1811 cuando estudiaba las sustancias derivadas del *Agaricus volvaceus* y otros hongos. Posteriormente Odier, en un artículo sobre insectos reportó que había encontrado en algunos insectos la misma sustancia que forma la estructura de las plantas, llamándola “quitina” (del griego *tunic*, envoltura).

⁶⁹ Hidroxiapatita como sustituto del tejido óseo [en línea]. Madrid: Portales médicos, 2008 [consultado 22 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: dirección electrónica: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1054/2/Hidroxiapatita-como-sustituto-del-tejido-óseo>

⁷⁰ LEMUS, Juan y MARTÍNEZ, Ligia. Obtención y uso de quitosana para tratamientos dérmicos a partir de exoesqueleto de camarón: usos quitosana. Trabajo de grado ingeniero químico. Guatemala. Universidad Rafael Landívar Facultad de Ingeniería. 2006, p. 89

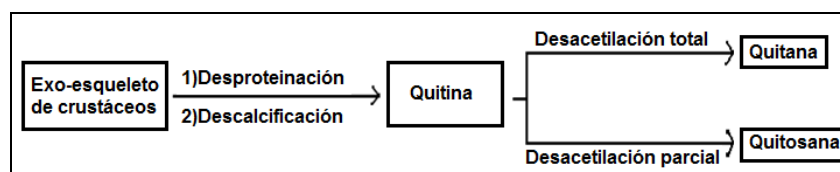
⁷¹ Ibid., p.3

⁷² KIM SEOK, Op. cit., p.715-723

La quitina fue descubierta por Rouget en 1859, quien encontró que al tratar quitina con una solución caliente de hidróxido de potasio se obtiene un producto soluble en ácidos orgánicos. Esta “quitina modificada”, como él la llamó, se tornaba de color violeta en soluciones diluidas de yoduro y ácido, mientras la quitina era verde. Más tarde, en 1894, fue estudiada por Hoppe-Seyler quién la denominó “quitosana”⁷³.

2.3.2 Obtención de la quitosana. La quitina es fácil de obtener del exoesqueleto de camarones o cangrejos, para ello se requiere un tratamiento químico con el fin de remover los pigmentos, las sales tales como el carbonato de calcio y las proteínas que se encuentran asociadas con ella. La obtención de quitosana se realiza por medio de un tratamiento con alcalina concentrado y caliente, con el fin de retirar la mayor cantidad de unidades acetilo de la estructura del polímero⁷⁴.

Figura 2. Esquema elemental de la producción de los derivados de la quitina



Fuente: Escobar, Diana, et al y otros y colaboradores. Obtención de biopolímeros de quitina y quitosana a partir de caparazón de crustáceos. Medellín: Universidad de Antioquia, 2007, p. 15

La desacetilación completa de la quitina que es 1-4)-2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa, produce un material totalmente soluble en medio ácido conocido como quitano; sin embargo, cuando la desacetilación del material de partida es incompleta se crea, una mezcla de cadenas que tienen distintas proporciones de unidades, cuya relación depende de las condiciones de reacción y que, obviamente, genera materiales con distintas propiedades denominados quitosanas siendo este un biopolímero policatótico. La diferencia en las propiedades de estos materiales puede llegar a ser notable, como por ejemplo la distinta solubilidad en medio acuoso que pueden llegar a tener. El aislamiento de quitina requiere tres operaciones básicas: Desproteínación: separación de la proteína, Desmineralización: eliminación de la materia inorgánica, Decoloración: separación de los pigmentos lipídicos (carotenoides).

⁷³ Estudios del quitosana como portador de osteoblastos en cultivo, Op, Cit., Disponible en Internet: <http://www.mapfre.com/ccm/content/documentos/fundacion/salud/revistalocomotor/vol03-n1-art6-preparacion-biomateriales.pdf>

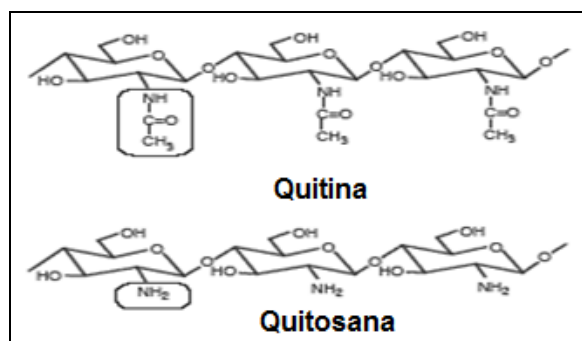
⁷⁴ LEMUS, Op. cit., p.2

Una vez se ha extraído la quitina se debe proceder a la obtención de la quitosana por un proceso de desacetilación que puede ser químico o enzimático⁷⁵.

2.3.3 Estructura química. La quitosana es un copolímero de 2-acetoamido-2-deoxi- β -D-glucopiranososa (GlcNAc) y 2-amino-2-deoxi- β -D-glucopiranososa (GlcN) unidos por enlaces glucosídicos $\beta(1 \rightarrow 4)$.

El grupo amino de la quitosana tiene un valor PKa que ronda los 6,5 por esta razón la quitosana posee una ligera carga positiva, En otras palabras quitosana es un bioadhesivo y puede ligarse negativamente a las superficies cargadas negativamente, esto hace que sea uno de los materiales más versátiles que se estudian desde hace ya algún tiempo, por la posibilidad de realizar una amplia variedad de modificaciones, tales como las reacciones de anclaje de enzimas, reacciones de injerto, obtención de películas entrecruzadas, etc⁷⁶.

Figura 3. Estructura química de la quitina y la quitosana



Fuente: Lemus, Juan. Martínez, Ligia. Obtención y uso de quitosana para tratamientos dérmicos a partir de exoesqueleto de camarón. Guatemala. Universidad Rafael Landívar Facultad de Ingeniería. 2006, p. 22

2.3.4 Propiedades físico-químicas de la quitosana. Debido a su alto peso molecular y a su estructura lineal no ramificada, la quitosana es un potente agente viscosizante en medio ácido y se comporta como un material pseudoplástico, con viscosidad dependiente de la agitación. La viscosidad de las soluciones de la quitosana aumenta al incrementar la concentración de ésta, mientras que disminuye al elevar la temperatura y el grado de desacetilación del producto.

⁷⁵ ESCOBAR, Op, Cit., p. 15

⁷⁶ VÍLCHEZ, Susana. Nuevos tratamiento de lana con enzimas. Trabajo de grado ingeniero químico. Barcelona. Universidad de Barcelona Facultad de Ingeniería. 2005, p. 89

La quitosana tiene una alta resistencia al calor debido a sus enlaces de hidrógeno intramoleculares. Es insoluble a pH alcalino y neutro, siendo soluble sólo en ácidos, sobre todo en ácidos orgánicos, presentando solubilidad limitada en ácidos inorgánicos. En disolución, los grupos amino del polímero se protonan dando como resultado un polisacárido soluble cargado positivamente ($R-NH_3^+$). Por otra parte, las sales de quitosana (con glutamato o cloruro) son solubles en agua, siendo la solubilidad dependiente del grado de desacetilación de la quitosana. Así, con bajo grado de desacetilación, llega a ser soluble hasta pH = 9, mientras que con un grado de desacetilación alto es soluble hasta pH = 6,5. La solubilidad también se encuentra influenciada por la adición de sales a la solución, viéndose que al aumentar la fuerza iónica del medio, menor es la solubilidad. Esto se debe, a que la quitosana en solución, tiene una conformación extendida al repelerse las cargas (+) desacetiladas de cada unidad, de las unidades de glucosamina vecinas. Al adicionar electrolitos se reduce este efecto, dando una conformación en espiral al azar. Si se aumenta mucho la concentración de electrolitos en el medio, habrá una sobresaturación, dando lugar a la precipitación de la quitosana desde la solución⁷⁷.

Algunas reacciones de la quitosana son: los complejos polielectrólitos que son formados por la atracción electrostática de dos polielectrólitos con cargas opuestas como fuerza conductora del proceso. Por su naturaleza policationica, la quitosana ha sido usado para la complejación de proteínas ácidas en una variedad de fluidos biológicos, los cuales pueden ser manipulados con relativa facilidad. Igualmente se ha logrado preparar una serie de policomplejos que tienen características de hidrogeles, motivo por el cual ha sido posible estudiarlos en la liberación controlada de drogas, incluyendo tratamientos anticancerosos⁷⁸.

2.3.5 Usos de la quitosana. La quitosana tiene los siguientes usos⁷⁹:

- **Cosméticos:** hidratante, emulsificante, emoliente, espesante, formación de películas, espumas de afeitar, cremas para la piel y el cuerpo.
- **Salud:** control del colesterol, liberación de drogas, prótesis dentales, suturas, biomateriales, vendas para los ojos, antibacterial, anticongelante, promueve la recuperación de úlceras y lesiones, ayuda al control de la presión sanguínea,

⁷⁷ LEMUS, Op. cit., p.4

⁷⁸ VELÁSQUEZ, Cristóbal. Algunos usos del quitosana en sistemas acuosos [en línea]. Bogotá D.C.: Universidad de los Andes, 2008. [consultado 02 de noviembre de 2009]. Disponible en Internet: <http://healthlibrary.epnet.com/getcontent.aspx?token=0d429707-b7e1-4147-9947>

⁷⁹ LEMUS, Op. cit., p.10

previene la constipación, endurece los huesos (aumenta el contenido de calcio), reduce los niveles sanguíneos de ácido úrico, estimular el sistema inmunológico (incrementar las funciones de las células inflamatorias e inmunes) y prevenir el cáncer.

- **Biomedicina:** membrana de hemodiálisis, suturas biodegradables, sustituyentes artificiales de la piel, agente cicatrizante en quemaduras, sistemas liberadores de fármacos, liberación de insulina, transporte de agentes anticancerígenos, tratamiento de tumores (leucemia), control del virus del SIDA, etc.
- **Agricultura y Ganadería:** nematicida, alimentación animal, liberación continua, tratamiento de semillas.
- **Alimentos:** clarificación, fibra dietética, remoción de taninos, cromatografía, agentes gelatinizados y espesante, reutilización de proteínas, procesos de desecho.
- **Biotecnología:** inmovilización de enzimas, encapsulamiento, filtro ayuda, inmovilización de células, reutilización de proteínas.
- **Tratamiento de aguas:** procesamiento de alimentos, agua potable, remoción de colorantes, remoción de metales.
- **Química analítica:** aplicaciones cromatográficas, intercambiadores de iones, absorción de iones de metales pesados y absorción de ácidos, fabricación de electrodos específicos para metales, etc.
- **Dietéticos:** Adelgazantes (existe una amplia variedad de productos comerciales que ofrecen el polímero como atrapador de grasas en el estomago).
- **Industria:** del papel, textil, alimentaria (soporte para inmovilización de enzimas en la producción de maltosa, espesante en alimentos, agente de oxidación controlada, agente preservante).

En los últimos años la mayoría de las investigaciones en el campo de las aplicaciones de la quitosana se han enfocado en el estudio de sus propiedades para la liberación de principios activos en el campo de la agricultura, veterinaria y medicina en general.

Es precisamente en este ultimo campo, en el que se concentra la mayoría de los esfuerzos científicos a nivel mundial, ya que tanto la quitosana como sus derivados han presentado excelentes propiedades físicas y químicas para desarrollar un amplio número de productos con características sumamente interesantes para el sector de la salud.

Se ha realizado varios estudios, a nivel mundial, que han obtenido resultados muy positivos en cuanto a la utilización de la quitosana en la liberación controlada de diferentes principios activos, como es el caso de la liberación nasal de vacunas y más recientemente se ha estudiado su aplicación en la liberación nasal de insulina.

Una de las características fundamentales de la quitosana para ser utilizado en este tipo de aplicaciones son sus propiedades mucoadhesivas, que facilitan la liberación de los principios activos directamente al tracto nasal o peri oral, contribuyendo a que la asimilación del principio sea más rápida y efectiva. De la misma manera sus propiedades biológicas permiten que la quitosana sea útil para el tratamiento de reconstrucción de la piel, convirtiéndolo en una película súper delgada que sirve como soporte para las células epiteliales y, que por medio de sus características humectantes y antibactericidas, sea útil para personas con quemaduras graves o con problemas de la piel⁸⁰.

La quitosana es un copolímero de glucosalina que tiene un positivo efecto en la sintomatología y tratamiento de la osteoartritis y contribuye a la regeneración del cartílago articular. Se ha investigado su utilización como material de sustitución ósea y como material de membrana en Ortopedia y en Periodoncia, con la introducción de la nanotecnología la membrana de quitosana ha confirmado su biocompatibilidad pues incrementa la regeneración ósea y no se observan reacciones inflamatorias adversas, los polímeros de nanofibra muestran un selectivo incremento en la adhesión de los osteoblastos si los comparamos con polímeros de microfibra⁸¹

⁸⁰ ESCOBAR, Op. cit., p.15

⁸¹ Estudios del quitosana como portador de osteoblastos en cultivo, Op. cit., Disponible en Internet:<http://www.mapfre.com/ccm/content/documentos/fundacion/salud/revistalocomotor/vol03-n1-art6-preparacion-biomateriales.pdf>

2.4. CELULOSA

La celulosa es la biomolécula orgánica más abundante ya que forma la mayor parte de la biomasa terrestre. Se encuentran en la pared de las células vegetales ya que es su principal componente y fue descubierta en 1838. La celulosa proviene básicamente de fuentes vegetales como de una colección diversa de microorganismos que son capaces de sintetizarla⁸².

En los últimos años el estudio de la celulosa se ha incrementado gracias a las características de biodegradabilidad y alta disponibilidad, anualmente se producen cerca de 100 mil millones de toneladas de celulosa en plantas industriales de todo el mundo. Este material es empleado en la industria de alimentos, cosmética, médica y materiales compuestos, entre otras.

La celulosa constituye la materia prima del papel, cartones, tejidos de fibras naturales y también se encuentra en productos como el rayón, películas fotográficas, celofanes, explosivos(nitratocelulosa), xantato de celulosa, Fibras sintéticas, Fibras artificiales, Lacas y barnices, celuloide, etc⁸³.

La celulosa se produce utilizando los recursos fibrosos disponibles en cada país. A nivel mundial, alrededor de un 92% de la celulosa se produce utilizando la madera como materia prima fibrosa, el resto de las fibras son aportadas por otras fibras como pastos, bambúes, bagazos, algodones, linos, la caña de azúcar, cáñamos, fibras de semillas, hojas y cortezas, como las del algodón, el abacá y el henequén o sisal⁸⁴.

La celulosa es un polisacárido estructural en las plantas ya que forma parte de los tejidos de sostén. La pared de una célula vegetal joven contiene aproximadamente un 40% de celulosa; la madera un 50 %, mientras que el ejemplo más puro de celulosa es el algodón con un porcentaje mayor al 90%. La

⁸² JOHNSON, et al y otros y colaboradores. 1982. Saccharification of complex [32] cellulosic substrates by the cellulase system from *Clostridium thermocellus*. Appl. Environ. Microbiol. 43: 1125-1132.

⁸³ KUMAR, Op. cit., p.4

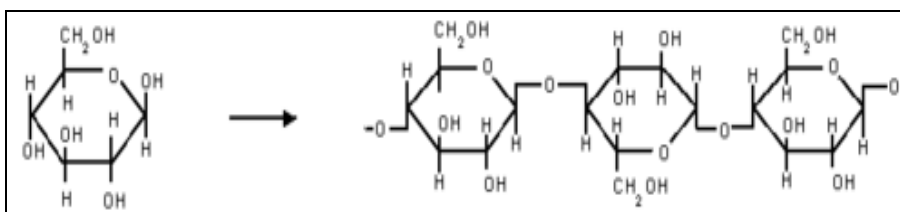
⁸⁴ La celulosa en la industria [en línea]. Santiago de Chile: Empresas Cmpc, 2007 [consultado 08 de Noviembre de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.papelnet.cl/celulosa/fase2.htm>

celulosa se encuentra junto con hemicelulosa, pectina, extensina (que actúan como aglutinante entre las fibras celulósicas) y lignina⁸⁵.

2.4.1 Estructura molecular de la celulosa. La celulosa se forma por la unión de moléculas de β -glucosa mediante enlaces β -1,4-O-glucosídico lo que hace que sea insoluble en agua. Por hidrólisis de glucosa. La celulosa es una larga cadena polimérica de peso molecular variable, con fórmula empírica $(C_6H_{10}O_5)_n$, con un valor mínimo de $n= 200$.

La celulosa tiene una estructura lineal o fibrosa, en la que se establecen múltiples puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de distintas cadenas yuxtapuestas de glucosa, haciéndolas impenetrables al agua, lo que hace que sea insoluble en agua, y originando fibras compactas que constituyen la pared celular de las células vegetales⁸⁶.

Figura 4. Estructura de la celulosa; a la izquierda, β -glucosa; a la derecha, varias β -glucosa unidas



Fuente: Vilee, Claude. Biología. 8 ed. Mexico: Mc Graw Hill,1996, p.30

La unión en cadena de “n” moléculas de β -glucosa forman un polisacárido. Mientras mayor sea “n”, mayor será la longitud de la fibra de celulosa. El algodón tiene un valor de “n” superior a 6000⁸⁷.

La hidrólisis completa de la celulosa con ácidos rinde glucosa, pero la hidrólisis parcial produce el disacárido celobiosa. La nitrocelulosa, el acetato de celulosa, y el xantato de celulosa (rayón) son ésteres de la celulosa que tienen una gran

⁸⁵ Physiological Studies of Cellulase (Avicelase) Synthesis in *Streptomyces reticuli* [en línea]. Rockville Pike.: Appl Environ Microbiol, 1996[consultado 29 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1388813/>

⁸⁶ MAYA, Op. cit., p.46

⁸⁷ VILLEE, Claude. Biología: Estructuras y funciones celulares. 8 ed. Mexico: Mc Graw Hill,1996, p.994

aplicación técnica; la que se obtiene de la madera es la pasta de celulosa. La celulosa representa alrededor del 50% del peso seco de la madera (una vez extraída el agua). Debido a que las uniones entre las moléculas de glucosa son tan firmes, las moléculas de celulosa son muy resistentes y por esa misma razón, la madera también es resistente. Las uniones laterales entre las moléculas de celulosa también son muy fuertes, lo que hace que ellas se agrupen para formar filamentos, los cuales a su vez forman estructuras más gruesas, similares a una cuerda, llamadas microfibrillas. Estas microfibrillas pueden observarse en un microscopio electrónico⁸⁸.

2.4.2 La celulosa como fuente de energía. A pesar de que está formada por glucosas, La mayor parte de mamíferos no puede utilizar a la celulosa como fuente de energía, ya que no cuenta con la enzima necesaria para romper los enlaces β -1,4-glucosídicos, por lo que no pueden digerirla, sin embargo, es importante incluirla en la dieta humana (fibra dietética) por sus efectos benéficos. En cambio en el intestino de los rumiantes, de otros herbívoros y de termitas, existen microorganismos, muchos metanógenos, que poseen una enzima llamada celulasa que rompe el enlace β -1,4-glucosídico y al hidrolizarse la molécula de celulosa quedan disponibles las glucosas como fuente de energía⁸⁹.

Hay microorganismos (bacterias y hongos) que viven libres y también son capaces de hidrolizar la celulosa. Tienen una gran importancia ecológica, pues reciclan materiales celulósicos como papel, cartón y madera. De entre ellos, es de destacar el hongo *Trichoderma reesei*, capaz de producir cuatro tipos de celulasas: las 1,4- β -D-glucancelobiohirolasas CBH I y CBH II y las endo-1,4- β -D-glucanasa EG I y EG II. Mediante técnicas biotecnológicas se producen esas enzimas que pueden usarse en el reciclado de papel, disminuyendo el coste económico y la contaminación⁹⁰.

2.4.3 Clasificación de la celulosa. Se puede clasificar dependiendo del proceso de obtención o por el tamaño de las fibras.

2.4.3.1 Por el proceso de obtención. Hay varias formas de obtener la celulosa y dependiendo del proceso recibe el nombre^{91,92}:

⁸⁸ FERNÁNDES, Op. Cit., p 3

⁸⁹ VILLEE Op. cit., p.30

⁹⁰ Ibíd., p. 412.

⁹¹ KUMAR, Op. cit., p.3

⁹² VILLEE Op. cit., p.31

La **Celulosa Química** se obtiene a partir de un proceso de cocción de las partículas de madera (chips) con diferentes productos químicos a altas temperaturas y presiones, cuyo objetivo es disolver la lignina contenida en la madera con una disolución alcalina, liberando las fibras. Estas celulosas son más resistentes, ya que las fibras quedan intactas, son más fáciles de blanquear y menos propensas a perder sus cualidades en el tiempo. Los tipos de celulosa química son: **La celulosa kraft cruda**, producida principalmente a partir de madera de, es la más resistente de las celulosas y de hecho la palabra alemana “kraft” significa fuerza; **La celulosa kraft blanqueada fibra larga**, producida a partir de madera de pino, que además de haber sido sometida al proceso kraft, es posteriormente blanqueada por sus excelentes índices de resistencia; **La celulosa kraft blanqueada fibra corta**, producida a partir de madera de eucalipto, acacia u otros árboles de maderas duras.

La **Celulosa Mecánica**, mejor conocida como *Pulpa Mecánica*, se obtiene desfibrando la madera a altas temperaturas y presiones. Se caracteriza por tener un alto rendimiento, normalmente entre un 85% y 95%. Es menos resistente que la química, no por la presencia de esta lignina sino porque las fibras que en ella están contenidas han sido cortadas en el proceso de fabricación.

La celulosa **Quimio-Termo-Mecánica**, donde se utiliza una combinación de los procesos anteriores. Esta celulosa tiene propiedades intermedias entre la pulpa mecánica y la celulosa kraft. La celulosa resultante de estos procesos tiene la forma de una pasta (tiene un alto contenido de agua) y tiene aún un contenido importante de lignina, que le da una tonalidad color café, similar al color natural de la madera. La fabricación de la celulosa consiste en separar la fibra de la lignina mediante procesos industriales químicos o mecánicos.

2.4.3.2 Por las fibras⁹³. Otra forma de clasificar la celulosa es a partir de la materia prima usada para su fabricación. Dependiendo de ella existen celulosas de fibra larga y celulosas de fibra corta. Difieren principalmente en su resistencia, ya que ésta depende básicamente de las uniones moleculares que se establecen entre las fibras. La celulosa de fibra larga genera una red de uniones más resistentes que las de fibra corta. La longitud de las fibras largas fluctúa entre 2,5 y 4,5 mm, contra los 0,7 a 1,8 mm de las fibras cortas.

⁹³ PEÑALOZA CATALÁN David Alejandro. EVALUACIÓN TÉCNICO-ECONÓMICA DE LA APLICACIÓN DE HONGOS DE PUDRICIÓN BLANCA (HPB) EN PULPAJE KRAFT. Memoria para optar al Título Profesional de Ingeniero Forestal. Santiago de Chile: Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Forestales. 2004. P 9.

Celulosa de fibra larga

- Celulosa NBSKP (Northern Bleached Softwood Kraft Pulp): producida a partir de bosques naturales de coníferas de lento crecimiento en Canadá y los países Escandinavos, presenta gran resistencia y en el mercado se transa a un mayor precio.
- Celulosa BSKP “Southern Pine”: se produce en base a coníferas de rápido crecimiento en el sur de Estados Unidos y norte de Argentina, su resistencia es menor a la celulosa NBSKP.
- Celulosa BSKP “Radiata Pine”: celulosa producida en Chile y Nueva Zelanda, se ubica, en términos de calidad y precio, entre las dos anteriores. La materia prima proviene de plantaciones de rápido crecimiento.

Celulosa de fibra corta

- Celulosa BEKP (Bleached Eucalyptus Kraft Pulp): la materia prima utilizada para producir esta celulosa son plantaciones de eucaliptus de rápido crecimiento, ubicadas principalmente en Brasil, Chile, Península Ibérica, Australia y Nueva Zelanda.
- Celulosa Birch: su producción se concentra en Finlandia y Suecia, se obtiene a partir de abedules.
- Celulosa NMHW (Northern Mix Hardwood): este tipo de celulosa se produce en Canadá, Francia, Japón, Corea y el este de Europa, en base a una mezcla de varias especies de madera dura (hardwood).
- Celulosa MTH (Mix Tropical Hardwood): producida en Indonesia a partir de mezclas de varias especies tropicales de madera dura.
- Celulosa SMHW (Southern Mix Hardwood): celulosa valorada con un mayor precio en el mercado, producida en base a mezcla de distintas especies de maderas duras en el sur de Estados Unidos.

Las fibras de celulosa tienen altas resistencias a la tracción, al rasgado y a la explosión y adsorben los aditivos empleados, son flexibles; químicamente estables y blancas.

2.4.4 Celulosas modificadas⁹⁴. Al ser la celulosa un polímero muy grande esta puede ser sometida a modificaciones generando una serie de compuestos que poseen múltiples propiedades funcionales, como lo es en el caso de las industrias de alimentos, estas utilizan celulosas modificadas como: Carboximetil celulosa que se utiliza como espesante; Celulosa microcristalina que se obtiene por hidrólisis ácida de la celulosa, es un polvo blanco, fino, y es usado como anticompactante y en la industria farmacéutica para elaborar tabletas; Hemilcelulosa; Éteres de celulosa que forman geles en caliente y son usados en productos que se verán sometidos a la fritura.

La celulosa es un polímero de difícil procesamiento pero su modificación química resulta en polímeros que muestran mayores tasas de biodegradabilidad, ejemplo: acetato de celulosa y celulosa oxidada, este último ha sido muy utilizado en aplicaciones médicas, principalmente en la fabricación de vendas y fajas para la contención de hemorragias, para fabricar algunos medicamentos.

2.4.5 Obtención de celulosa. La celulosa se puede obtener de las siguientes formas:

- **Por Microorganismos.** La celulosa producida con fines industriales, se obtiene normalmente de plantas o de la acción bacteriana. *Acetobacter xylinum* es una de las bacterias que tiene la capacidad de sintetizar celulosa a partir de una gran variedad de sustratos carbono como glucosa, etanol, sacarosa, glicerol, es químicamente pura, libre de lignina y hemicelulosa. Además es un polímero altamente cristalino con un elevado grado de polimerización, lo que la distingue de otras formas de celulosa. La celulosa bacteriana puede ser producida a partir del extracto de bagazo de la industria vinícola utilizándolo como medio de cultivo para *Acetobacter xylinum*, lo que conllevaría a la producción de una celulosa más resistente y de bajo costo⁹⁵.

⁹⁴ LYND, et al y otros y colaboradores. 2002. Microbial cellulose utilization: fundamentals and biotechnology. Microb. Mol. Biol. Rev. 66: 506-577.

⁹⁵ Determinación de las condiciones óptimas para la extracción de azúcares a partir de Bagazo [en línea]. Santiago de Chile: bjdonline 2008 [consultado 21 de abril de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.rpiscrews.us/dept/chem-eng/Biotech-Environ/CELLULOSE/marias2.htm>

Dentro de las aplicaciones que tiene: Alimentos (nata de coco); Diafragma acústico para micrófonos; Producción de fibras de carbono activo para absorción de gases tóxicos; En el campo médico, debido a sus propiedades mecánicas e hidrofílicas, es usada temporalmente como sustituto de la piel en tratamientos de heridas; En un futuro, la celulosa bacteriana modificada, podrá ser usada en trasplantes de órganos y tejidos.

- **Carboximetil celulosa sódica (CMC) o goma de celulosa.** Es la sal parcial de sodio de un éter carboximetílico de celulosa, su fórmula química $C_6H_7O_2(OR_1)(OR_2)(OR_3)$; ésta procede directamente de cepas naturales de vegetales fibrosos. Se prepara haciendo reaccionar la celulosa con un derivado de ácido acético. Su presentación es en polvo granulado o fibroso, blanco o ligeramente amarillento o grisáceo, ligeramente higroscópico, inodoro e insípido. Se utiliza como espesante y estabilizador, tiene buenas propiedades para formar películas, alta viscosidad, comportamiento adhesivo⁹⁶.

Dentro de las aplicaciones que tiene: En la industria de la construcción: en la composición de cementos; Detergentes: inhibidor de la redeposición de grasas en las telas; Industria papelera: recubrimientos (unión entre fibras, resistencia a la grasa); Agricultura: pesticidas (agente suspensor); Cosméticos: pasta o geles dentífricos; Pinturas: espesante; Medicina: geles para evitar fugas de aire y entrada fluidos después de las cirugías; Alimentos: espesante y suspensor.

- **Extracción de acetato de celulosa a partir de fibra del fique.** El acetato de celulosa es un termoplástico de dureza media alta y brillante, es incoloro, presenta alta transparencia debido a que es amorfo. Tiene buena estabilidad a los rayos UV y resistencia química moderada. Debido a que es altamente higroscópico puede tener dificultades de cambios dimensionales en piezas moldeadas.

Dentro de las aplicaciones que tiene: Materia prima en la obtención de plástico; Producción de carbón activado; Purificador de líquidos; Monturas de gafas; Mangos de herramientas y pinceles.

⁹⁶ Criterios específicos de pureza de los aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes [en línea]. Bélgica. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 2005 [consultado 22 de abril de 2010]. Disponible en Internet: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJL:1998:334:0001:0063:es:pdf>

- **Papel filtro.** Está compuesto de fibras de algodón y de celulosas de elevado contenido en alfa-celulosa. Por lo general se utiliza para separar la fracción sólida de una disolución sólido/líquido

Extracción de la celulosa del bagazo de la caña. El bagazo está constituido básicamente por fibras de celulosa, lignina y pentosanas, además de contener un elevado porcentaje de humedad (promedio del 50%), materia extraña (promedio del 0.5%) y azúcares (promedio de 2%)⁹⁷.

La pulpa blanqueada producida a partir del bagazo de la caña, puede suplir a la pulpa blanqueada de maderas duras tanto química como semiquímica y la pulpa quimicomecánica de bagazo puede sustituir a la pulpa mecánica de madera. Para pulpas de bagazo es necesario considerar características como alto contenido de finos y de parénquima y pentosanos y longitud de fibra corta⁹⁸.

Aplicaciones⁹⁹: en la industria del papel y como biocombustibles de calderas para generación de vapor.

Las materias primas fibrosas deben reunir determinados requisitos de índole técnica y económica. Entre los requisitos técnicos, los más importantes radican en la composición química del material, su reactividad frente a los agentes de pulpeo y sus propiedades anatómicas y morfológicas.

El bagazo además de satisfacer dichos requerimientos, se encuentra disponible en grandes cantidades concentradas en los ingenios azucareros, en el Año 2008 la caña molida fue de 19,2 millones de toneladas¹⁰⁰. Se puede obtener alrededor de 250 kg de bagazo por tonelada de caña de azúcar molida¹⁰¹, entonces para el 2008 el bagazo obtenido fue de 76,8 mil toneladas. Además su manipulación, su

⁹⁷ VIII Congreso Asociación Colombiana de Técnicos de la Caña de Azúcar [en línea]. Cali: Tecnicaña, 2009 [consultado 17 de junio de 2010]. Disponible en Internet: http://www.tecnicana.org/pdf/2009/tec_v13_no21_2009.pdf

⁹⁸ RIVERA, Noé. Análisis De La Capacidad De Drenado De Celulosa De Bagazo De Caña De Azúcar. Trabajo de grado Ingeniero químico. San José: Universidad San José. Facultad de ingeniería. 2007, p 25

⁹⁹ VIII Congreso Asociación Colombiana de Técnicos de la Caña de Azúcar, Op. Cit., Disponible en Internet: http://www.tecnicana.org/pdf/2009/tec_v13_no21_2009.pdf

¹⁰⁰ Informe de Coyuntura Económica Regional Departamento del Valle del Cauca [en línea]. Cali: Dane, 2008 [consultado 17 de junio de 2010]. Disponible en Internet: http://www.dane.gov.co/files/icer/2008/vallecauca_icer_I_sem_08.pdf

¹⁰¹ VIII Congreso Asociación Colombiana de Técnicos de la Caña de Azúcar, Op. Cit., Disponible en Internet: http://www.tecnicana.org/pdf/2009/tec_v13_no21_2009.pdf

transportación y su almacenamiento disminuyen los riesgos de inversión y lo hacen un material atractivo, en comparación con otras fuentes de materia prima lignocelulósica¹⁰².

2.5. EL HUESO Y SUS PROPIEDADES

El sistema óseo humano está diseñado para proteger órganos internos y para proporcionar tanto apoyos rígidos al cuerpo como sitios de atadura de músculos facilitando su accionar y de esta forma contribuir a estabilizar y movilizar al cuerpo. Los huesos tienen propiedades mecánicas únicas que le permiten realizar estas funciones, constituye uno de los materiales más rígidos del cuerpo. Entre sus características relevantes se destaca su notable capacidad de autoreparación ante eventuales degradaciones o daños¹⁰³.

Hoy en día, las enfermedades relacionadas con el sistema músculo-esquelético representan la causa más común de incapacidad física y afectan a cientos de millones de personas en todo el mundo. Algunos ejemplos que reflejan la importancia de este problema son¹⁰⁴:

- Traumas a causa de accidentes de tránsito.
- Osteosarcoma que es el tipo más común de cáncer de hueso, y el sexto tipo de cáncer más común durante la infancia.
- El número de fracturas relacionadas con osteoporosis se ha duplicado en la última década. Se estima que 40% del total de mujeres con más de 50 años de edad sufrirá alguna fractura osteoporótica. Se estima que el número de fracturas de cadera aumentará de aproximadamente 1.7 millones en el año 1990 a 6.3 millones en el año 2050.

¹⁰² RIVERA, Op. Cit., p 13

¹⁰³ MARTÍNEZ, Bernabeu, et al y otros colaboradores. Estudio de la composición ósea para su apropiada regeneración con materiales implantados. En: patología del aparato locomotor. 2008, vol. 4, no. 2, p 6

¹⁰⁴ BJD 2005 annual report [en línea]. Washington DC: bjdonline. 2010.[consultado 15 de Abril de 2010]. Disponible en Internet: [http:// www.boneandjointdecade.org](http://www.boneandjointdecade.org)

Los problemas antes mencionados plantean la necesidad de desarrollar diferentes sistemas para la regeneración y reparación de defectos óseos. Dentro de este contexto, la medicina regenerativa juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos materiales para la elaboración de implantes y para la regeneración de tejidos.

2.5.1 El hueso. El hueso es un tejido vivo compuesto por minerales, proteínas, agua, células y otras macromoléculas. Aunque las propiedades del hueso varían punto a punto y la proporción de las diversas sustancias varía de acuerdo a las diferentes partes del esqueleto, edad del individuo o presencia de alguna enfermedad. La matriz del hueso está compuesta por dos fases principales a escala manométrica: orgánica (proteínas) e inorgánica (minerales) y sus composiciones (véase tabla 5). La fase inorgánica o mineral representa entre un 60 %y un 70% en peso del tejido óseo, contiene además entre un 5% y un 8% de agua y el resto está constituido por la matriz orgánica la cual está compuesta en un 90% por colágeno y un 5-8% por otras proteínas¹⁰⁵.

Tabla 5. Composición del hueso

Fase Inorgánica	Fase Orgánica
Hidroxiapatita	Colágeno
Carbonato	Agua
Citrato	0.9
	Proteínas no colágenas (osteocalcina, steonectina, osteopontina, trombospondina, proteínas orfogenéticas, sialoproteínas, proteínas de suero)
Sodio	
Magnesio	
Cl ⁻ , F ⁻ , K ⁺ , Sr ²⁺ , Pb ²⁺ , Zn ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ²⁺	Polisacáridos, lípidos, citoquinas
	Células óseas primarias: Osteoblastos, osteoclastos, osteocitos

Fuente: VILLEE, Claude. Biología. 8 ed. Mexico: Mc Graw Hill, 1996, p.83

El mineral óseo está compuesto principalmente por hidroxiapatita y la parte proteínica de colágeno. El colágeno actúa como base en la cual diminutos cristales planos de hidroxiapatita se unen para formar el hueso. El colágeno del hueso tiene una estructura fibrosa típica, cuyo diámetro varía entre 100 y 2000

¹⁰⁵ VILLEE Op. cit., p.79

nm. De manera similar, la hidroxiapatita en el mineral del hueso está en forma de nanocristales de dimensiones entre (4x50x50) nm.

Los minerales del hueso están también enriquecidos con algunos elementos sueltos para varias funciones metabólicas entre los que están los carbonatos, citratos, sodio, magnesio, fluoruros, cloruros y potasio. El principal papel de los minerales es dotar de dureza y rigidez al hueso, mientras que el colágeno lo dota de resistencia a la tracción y flexibilidad.

La cantidad de agua presente en los huesos es un factor importante para determinar su comportamiento mecánico. Los lípidos también son necesarios para las funciones celulares y suponen un 2 % del hueso, además juegan un papel importante en la biomineralización. El grado de biomineralización el factor más importante para determinar las capacidades mecánicas del hueso¹⁰⁶

2.5.2 Tipos de hueso. Según la localización del hueso dentro del esqueleto y el grado de madurez del mismo, la proporción y distribución de las fibras y fase mineral dentro de la matriz varía, difiriendo en la forma del arreglo de las fibras, en el tamaño y en la densidad. Debido a esto, el tejido óseo puede dividirse en varios tipos dependiendo del grado de madurez y de la estructura macroscópica del mismo (ver tabla 6). Según el grado de madurez, el tejido óseo se clasifica en fibrilar y laminar. El hueso fibrilar está considerado como un hueso inmaduro o primitivo y normalmente se encuentra en los embriones y recién nacidos, en los callos formados en el período de remodelación después de una fractura y en la región de la metáfisis de los huesos en crecimiento. Este tipo de huesos tiene fibras gruesas que no están orientadas uniformemente. Tiene más células por unidad de volumen que el hueso laminar, su contenido mineral varía y las células están dispersas al azar. El hecho de que las fibras de colágeno estén desorientadas le confiere a este tipo de hueso isotropía con respecto a las características mecánicas del tejido¹⁰⁷.

El hueso laminar se comienza a formar un mes después del nacimiento, por lo que este tipo de hueso es más maduro que el fibrilar y de hecho se forma a partir del proceso de remodelación del hueso inmaduro. El hueso laminar se encuentra a lo largo del esqueleto maduro tanto en el hueso esponjoso como en el cortical. Al contrario del tipo anterior, en el hueso laminar, las fibras de colágeno están

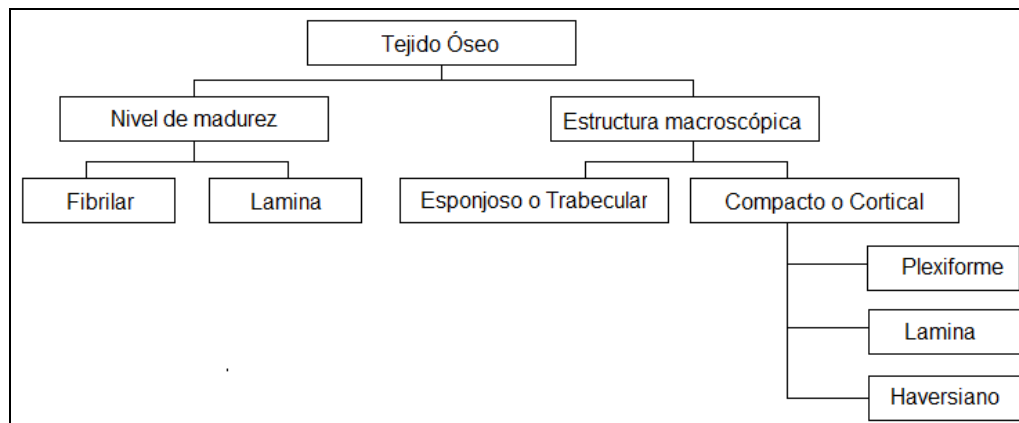
¹⁰⁶ LALEGNAGE, et al y otros y colaboradores. Análisis micromecánico del huesos. En: Mecánica computacional. 2002, vol. 21, p.2530-2538

¹⁰⁷ NAVARRO, Op. Cit., Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVE/TDX-031510de11.pdf

altamente organizadas y orientadas, lo cual le confiere propiedades anisotrópicas, es decir, el comportamiento mecánico de esta clase de hueso varía dependiendo de la orientación de las fuerzas aplicadas, teniendo la mayor resistencia en dirección paralela al eje longitudinal de las fibras de colágeno¹⁰⁸.

Según la estructura macroscópica del tejido, existen dos tipos de hueso, el esponjoso o trabecular y el compacto o cortical. El hueso esponjoso, como su nombre lo indica, se asemeja a una esponja, con una porosidad interconectada de entre un 50% y un 90%. Este tipo de hueso se encuentra principalmente en la epífisis, es decir, en los extremos de los huesos largos, pero también se encuentra en huesos cuboides como las vértebras¹⁰⁹.

Tabla 6. Tipos de Hueso



Fuente: NAVARRO, Melba. Desarrollo y caracterización de materiales biodegradables para regeneración ósea, [en línea]: Hueso. Madrid: tesis doctorales cesca, 2005 [consultado 2 de abril de 2010]. Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVAILABLE/TDX0315106144530//02Mnt02de11.pdf

El hueso cortical se encuentra en la parte superficial de los huesos y es homogéneo macroscópicamente. Su grosor varía de acuerdo al segmento de la diáfisis o zona entre los extremos del hueso y según su localización en el esqueleto. Este tipo de hueso es el que soporta las diferentes cargas, y fuerzas de torsión y compresión que recaen sobre el hueso. Desde el punto de vista

¹⁰⁸ BANKS, W. Tejidos de sostén: hueso. México: Manual Moderno, 1996, p. 300.

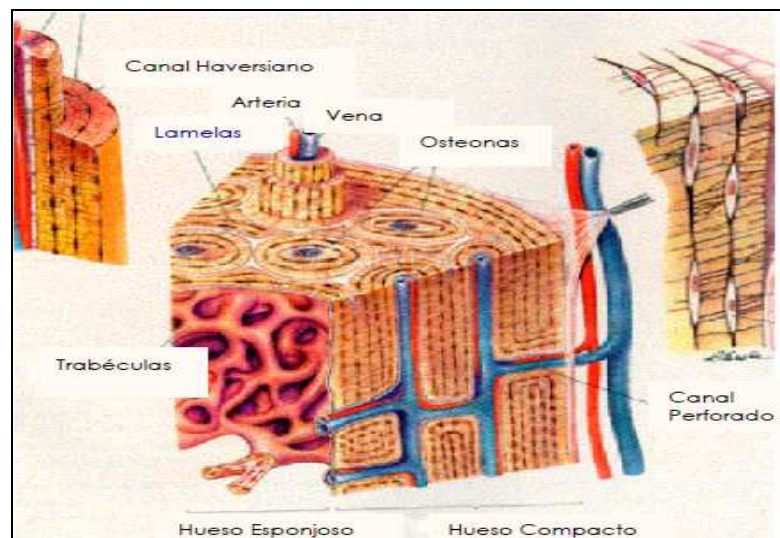
¹⁰⁹ Función de los huesos largos, planos, regulares e irregulares [en línea]. Buenos Aires: Anatomofisiología. 2008 consultado 17 de Abril de 2010]. Disponible en Internet: <http://anatomofisiologia.blogspot.com/2008/01/propiedades-biomecanicas-de-los-huesos.html>

microscópico, el hueso cortical se divide en tres tipos: laminar, plexiforme y haversiano.

El hueso plexiforme está constituido por diferentes capas de hueso laminar y de hueso fibrilar, donde se encuentran localizados los canales vascularizados en su mayoría.

El hueso haversiano es el más complejo de los tipos de hueso cortical. Está compuesto por canales vascularizados que están rodeados de forma circunferencial por hueso laminar. Este complejo arreglo de hueso alrededor de un canal es conocido como osteona. Las osteonas se encuentran normalmente orientadas a lo largo del eje longitudinal del hueso y representan la principal unidad estructural del hueso cortical. El canal central de la osteona es llamado canal haversiano y contiene células, vasos y ocasionalmente nervios y los llamados canales de Volkmann (figura 5) que son los canales que interconectan a las osteonas¹¹⁰.

Figura 5. Esquema de las partes constitutivas de un hueso



Fuente: VILLEE, Claude. Biología. 8 ed. México: Mc Graw Hill, 1996, p.82

¹¹⁰ NAVARRO, Op. Cit., Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVE/TDX-031510de11.pdf

2.5.3 Osteogénesis. El hueso es un tejido conectivo muy específico y se desarrolla mediante un proceso llamado osteogénesis. Durante la formación del hueso, ciertas células denominadas osteoblastos segregan sustancias que forman estructuras que inicialmente son amorfas, conocidas como tejido osteoide, que posteriormente se convierten en densas y fibrosas. Los cristales de fosfato de calcio son depositados en el tejido osteoide, cambiando así la matriz ósea. Los osteoblastos tienden a ser atrapados por las estructuras antes mencionadas y al endurecerse se transforman en osteocitos, dando lugar a la osteogénesis. La secreción de los osteoblastos no se convierte totalmente en fibras, sino que también hay una especie de cemento entre las fibras. Ambos, cemento y fibras, se combinan con los cristales de fosfato de calcio y los osteoides, formándose así el hueso¹¹¹.

El tejido óseo está bastante vascularizado. Un hueso largo recibe sangre de las arterias que lo nutren y de otros vasos. Dentro del hueso la sangre fluye desde lo más profundo hacia las capas superficiales. La médula ósea es el medio de cultivo de las células precursoras de las diferentes células óseas. El flujo venoso es el vehículo de la información bioquímica para los precursores dentro de la médula, mientras que el flujo arterial es el vehículo que transporta las células nuevas donde sean necesarias¹¹².

2.5.4 Fisiología del hueso. Las propiedades físicas y físico-químicas de las sustancias orgánicas e inorgánicas que forman el hueso, juegan un rol considerable en su funcionamiento. Sin embargo, su distribución y arreglos estructurales están en continua evolución y sujetos a ser reestructurados por las células que conforman el tejido óseo. Los principales tipos de células que conforman el tejido óseo son^{113,114}:

- **Osteoblastos:** Los osteoblastos son las células responsables de la formación de tejido óseo. Un osteoblasto se define como una célula capaz de producir osteoide o matriz ósea. Este tipo de células produce colágeno de tipo I, osteocalcina y sialoproteína, además de proteínas constitutivas de la matriz extracelular ósea. Los osteoblastos son sensibles a las hormonas paratiroides (PTH).

¹¹¹ MARTINEZ. Op. Cit., p 3

¹¹² BOSTROM, et al y otros colaboradores. Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System. En: *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2001, vol. 83, p. 320-369

¹¹³ NAVARRO, Op. Cit., disponible en internet: http://www.tdr.cesca.es/tesis_upc/available/tdx-0315106-144530//02mnt02de11.pdf

¹¹⁴ VILLEE Op. Cit., p.81

- **Osteocitos:** Los osteoblastos rodeados por osteoide (matriz ósea demineralizada), una vez que han alcanzado el final de su actividad y la matriz ósea se mineraliza, se convierten en osteocitos. Los osteocitos representan la población de células vivientes estables y tienen la tarea de mantener al hueso como un tejido vivo. Están orientados uniformemente con respecto a los ejes longitudinal y radial de las laminillas que lo conforman. Son alimentados por vía linfática con los líquidos fisiológicos presentes dentro del hueso. Una de las funciones más importantes de los osteocitos es mantener constante el equilibrio entre la fracción mineral y la orgánica.
- **Osteoclastos:** Son los principales causantes de la reabsorción ósea. Se caracterizan por ser células de gran tamaño (20 a 100 μ m de diámetro) y su multiplicidad de núcleos¹¹⁵. Los osteoclastos se encuentran en regiones de reabsorción ósea llamadas lagunas de Howship. Estas células se unen a la superficie del hueso mediante proteínas encargadas de la unión celular llamadas integrinas. Aíslan una zona del hueso a la cual se han unido y bajan el pH localmente mediante la producción de protones a través del sistema de anhidrasa carbónica. El bajo pH incrementa la solubilidad de los cristales de hidroxapatita, y una vez que la fase mineral ha sido eliminada, los componentes orgánicos de la matriz son hidrolizados por medio de la digestión de ácidos proteolíticos.

2.5.5 Propiedades mecánicas del hueso. El hueso constituye el primer elemento estructural del cuerpo humano; sirve de protección a los órganos vitales internos, además de servir como un almacén para los recursos minerales del organismo. El sistema esquelético soporta cargas de diferentes tipos debido a las diversas actividades de un individuo, tanto compresivas como de tracción o de cizalladura¹¹⁶. En general los huesos están sometidos a una amplia variedad de estados de carga. Al estar de pie una persona solicita a su fémur a un estado de compresión. Eventualmente puede también estar sometido a una flexocompresión, con una porción del hueso sometido a tracción. También puede presentarse una sollicitación de corte en el caso que la pierna golpee con una mesa¹¹⁷.

Las propiedades elásticas del hueso cortical humano aplicando la carga en el plano transversal al eje longitudinal son aproximadamente isotrópicas, y a su vez son substancialmente diferentes a aquellas obtenidas al aplicar cargas en la dirección longitudinal, la cual es paralela al eje de las osteonas (a lo largo del eje longitudinal de la diáfisis). Por lo tanto, el hueso cortical humano es considerado

¹¹⁵ LALEGNAME, Op. Cit., p. 2532

¹¹⁶ BOSTROM. Op. Cit., p 338

¹¹⁷ LALEGNAME, Op. Cit., p. 2534

como un material ortotrópico. En el caso de la resistencia mecánica del hueso, ésta depende también de la dirección en la cual es cargado el hueso. Al igual que en el caso anterior, se considera como un material ortotrópico. La resistencia mecánica depende también de si el hueso es cargado a flexión, compresión o tracción. Por todo esto, no es posible especificar la resistencia o las propiedades elásticas del hueso cortical con un único valor. Las propiedades mecánicas del hueso cortical ensayado a tracción y a compresión en la dirección transversal y longitudinal, así como la resistencia a la cizalladura se presentan en la Tabla 2. Los valores mostrados en ella son sólo indicativos del orden de magnitud de cada propiedad, dependiendo mucho cada una de las condiciones de ensayo, y pudiendo variar en cada dirección del espacio, según el tipo de simetría presente. Además de la anisotropía del hueso ya mencionada, el hueso presenta un comportamiento viscoelástico, ya que sus propiedades mecánicas son sensibles tanto a la velocidad de deformación como al tiempo de aplicación de la carga¹¹⁸.

Las propiedades del hueso trabecular no han sido estudiadas con la profundidad con la que lo han sido las del hueso cortical. Las propiedades de este tipo de hueso dependen altamente de la densidad del mismo. Aunque el rango de variación es muy amplio, se ha visto que los valores referentes al módulo elástico se encuentran entre los 50 y 100 MPa, mientras que los valores relativos a la resistencia a la compresión están entre 5 y 10 MPa¹¹⁹.

Tabla 7. Propiedades mecánicas del hueso

PROPIEDADES MECÁNICAS DEL HUESO		
	LONGITUDINAL	TRANSVERSAL
Resistencia a la Tracción (MPa)	78,8 – 151	51 – 56
Resistencia a la Tracción (MPa)	131 – 224	106 – 133
Módulo de Young (GPa)	17 – 20	6 – 13
Resistencia a Cizalladura (MPa)	53,1 – 70	
Módulo de Cizalladura (GPa)	3,3	

Fuente: NAVARRO, Melba. Desarrollo y caracterización de materiales biodegradables para regeneración ósea, [en línea]: Hueso. Madrid: tesis doctorales cesca, 2005 [consultado 2 de abril de 2010]. Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVAILABLE/TDX0315106144530//02Mnt02de11.pdf

¹¹⁸ NAVARRO, Op. Cit., Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVAX-03151e11.pdf

¹¹⁹ MURUGAN, R. Ramakrishna, A. Development of nanocomposites for bone grafting. En: Elsevier: Composites Science and Technology. 2005, vol. 65, p 2385-2406.

2.5.6 Porosidad. El material básico de ambos huesos pareciera ser el mismo y la distinción entre ellos estaría dada por el grado de porosidad y su distribución. Como indican sus nombres se diferencian en su densidad y se organizan con poros a múltiples niveles, de macro a nano, para el establecimiento de múltiples funciones, incluido el transporte de nutrientes, oxígeno y fluidos corporales¹²⁰.

El hueso esponjoso o trabecular ocupa cerca del 20% del hueso total. Es más ligero, tiene mayor porosidad y concentración de vasos sanguíneos que el hueso cortical. El rango de porosidad del hueso trabecular es del 30% al 90% y el diámetro de los poros puede ser de micrómetros a milímetros.

El hueso cortical es mucho más denso y ocupa el 80% del hueso total. Tiene menor porosidad y concentración de vasos sanguíneos, El rango de porosidad del hueso cortical es de 5% al 30% y los poros tienen diámetros de 10-20 μm y están separados por intervalos de 200-300 μm ¹²¹. La porosidad del hueso no es fija y puede cambiar con el transcurso del tiempo en respuesta a una alteración de cargas, enfermedad y envejecimiento¹²².

2.5.7 Funciones del hueso. Los huesos poseen varias funciones en el organismo humano. Éstas son¹²³:

- Actúan como sostén: Los huesos forman un cuadro rígido, que se encarga del sostén de los órganos y tejidos blandos.
- Permiten el movimiento: Gracias a los músculos que se fijan a los huesos a través de los tendones, y a sus contracciones sincronizadas, el cuerpo se puede mover.
- Protegen a los órganos: Los huesos forman diversas cavidades que protegen a los órganos vitales de posibles traumatismos. Por ejemplo, el cráneo o calota protege al cerebro de posibles golpes que pueda sufrir éste, y la caja torácica (o sea, las costillas y el esternón), protegen a los pulmones y al corazón.

¹²⁰ ARIAS, Op, Cit., p. 13.

¹²¹ LALEGGNAME, Op. Cit., p. 2536

¹²² MARTINEZ. Op. Cit., p 5

¹²³ BANKS. Op. Cit., p 301.

- Homeostasis Mineral: El tejido óseo se encarga del abastecimiento de diversos minerales, principalmente el fósforo y el calcio, que son muy importantes en funciones que realiza el organismo como la contracción muscular, lo cual es el caso del calcio. Cuando uno de éstos minerales es necesario, los huesos lo liberan en el torrente sanguíneo, y éste lo distribuye por el organismo.
- Contribuyen a la formación de células sanguíneas: La médula ósea o roja, que se encuentra en el tejido esponjoso de los huesos largos (como por ejemplo las costillas, el fémur, la tibia, el peroné, etc.), se encarga de la formación de glóbulos rojos o eritrocitos. Este proceso se denomina hematopoyesis.
- Sirven como reserva energética: La médula ósea amarilla que es el tejido adiposo que se encuentra en los canales medulares de los huesos largos, es una gran reserva de energía.

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Para la realización de este trabajo de investigación, se determinaron desde el inicio de la investigación tres (3) parámetros cuya variación obligó a utilizar la herramienta del diseño estadístico de experimentos. Los tres parámetros fueron: porcentaje de celulosa, porcentaje de fosfato tricálcico, porcentaje de quitosana.

Las variables de respuesta, cuantitativas, en este estudio fueron: Módulo de Young, Resistencia última a la compresión y Tenacidad.

Para la realización del ensayo de compresión, se empleó una máquina de ensayos Universal, se utilizó una frecuencia de muestreo de cinco puntos por segundo, y dos velocidades distintas. Una velocidad de 25 milímetros por minuto establecida por la norma ASTM F 451; una velocidad de 4 milímetros por minuto establecida en un artículo científico de la revista *The Journal of Arthroplasty*, vol 21, no. 4 del año 2006 llamado: *Effect of Pigmentation on the Mechanical and Polymerization Characteristics of Bone Cement*. Por otro lado, el ensayo se realizó a una humedad relativa del 66 % y a una temperatura de 23 °C.

El análisis con diseño estadístico de experimentos permitirá determinar la combinación, o las combinaciones, de variables óptimas para maximizar la resistencia a la compresión, objetivo general del proyecto.

3.1. PRODUCCIÓN

Los materiales que se utilizaron en la investigación son: celulosa obtenida del bagazo de la caña, donada por el Laboratorio de Bioprocesos de la Universidad Autónoma de Occidente; quitosana líquida de la firma Polymar® con una concentración del 2 % y un grado de pureza del 90 %; y fosfato tricálcico de la firma Merck® con un grado de pureza mayor al 96 % (véase figura 6).

Figura 6. Materiales utilizados: celulosa, quitosana y fosfato tricálcico



Para la producción de las mezclas lo primero que se hizo fue elegir la cantidad de mezclas que se iban a realizar y la cantidad de réplicas que se harían para cada mezcla, de manera que se obtuviera la máxima información al mínimo costo posible. Los valores que se eligieron para cada composición fue producto de ensayos preliminares realizados y de la revisión del estado del arte. Para todas las muestras, se tomó como referencia que el 100 % correspondía a una mezcla de 9 g.

Se planteó que se harían todas las combinaciones posibles entre los porcentajes escogidos para cada componente a utilizar que corresponde a un gramaje determinado. En otras palabras, se tienen tres componentes principales: el fosfato tricálcico, la quitosana y la celulosa. Para cada uno de estos, se escogieron dos porcentajes diferentes. Para el fosfato, se escogió 27 % y 30 % que corresponden a 2.5 g y 2.7 g de dicho material; para la quitosana se utilizaron 5 g y 4.5 g que corresponden al 57 % y 50 % respectivamente del total de la mezcla; finalmente, para la celulosa se manejaron 1.5 g (16 %) y 1.8 g (20 %). (Véase tabla 8)

Tabla 8. Descripción de muestras

Muestra	Combinación	Quitosana	Celulosa	Fosfato Tricálcico
1	Q1C1F1	5 g	1,5 g	2,5 g
2	Q1C1F2	5 g	1,5 g	2,7 g
3	Q1C2F1	5 g	1,8 g	2,5 g
4	Q1C2F2	5 g	1,8 g	2,7 g
5	Q2C1F1	4,5 g	1,5 g	2,5 g
6	Q2C1F2	4,5 g	1,5 g	2,7 g
7	Q2C2F1	4,5 g	1,8 g	2,5 g
8	Q2C2F2	4,5 g	1,8 g	2,7 g

El arreglo formado por los diferentes tratamientos que fueron realizados, incluyendo las repeticiones se llama matriz de diseño. Como se puede ver en la tabla anterior se tienen 8 combinaciones posibles diferentes que corresponden a la cantidad de mezclas realizadas. Para cada mezcla se realizaron seis (6) réplicas, para poder caracterizar el material en cuanto a pH y temperatura, ejecutar las pruebas de compresión y obtener las imágenes de SEM. En total se obtuvieron 48 muestras.

Una vez realizadas las mezclas, se colocaron en moldes de 6 mm de diámetro y 12 mm de longitud (véase figura 7), para poder obtener las probetas con las dimensiones especificadas en la norma ASTM F 451. Se dejaron secar durante una semana en una incubadora a una temperatura de 37 °C que corresponde a la temperatura corporal.

Figura 7. Molde para realizar las probetas



3.2. CARACTERIZACIÓN

Se realizaron 3 procedimientos distintos. El primero con el fin de caracterizar el material en cuanto a variables fisiológicas como el pH y la temperatura, el segundo corresponde a una caracterización mecánica y el tercer procedimiento corresponde a una caracterización morfológica.

3.2.1 Caracterización en cuanto a pH. Para este procedimiento se utilizó la norma ASTM D 6739 (véase anexo A), que resume un procedimiento para evaluar el pH de la silica al 5 %.

Lo primero que se hizo fue obtener agua neutralizada. Para esto, se tomó agua destilada y se colocó a hervir durante diez minutos en un recipiente tapado. Se utilizó un termómetro para asegurar que el agua hirviera a 100 °C (véase figura 8).

Luego, el agua se dejó en reposo. Además, se tuvo certeza que el pH-metro digital del laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente estuviera calibrado.

Figura 8. Preparación del agua neutralizada. Laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente



Para el procedimiento, se tomaron 0.5 g de la mezcla pulverizados previamente con un mortero, y se añadieron a un recipiente con 10 ml de agua neutralizada. Con el recipiente tapado, se agitó la mezcla en un agitador magnético a temperatura ambiente durante 5 minutos. La temperatura a la que se realizó el procedimiento fue a 25 °C, que corresponde a la temperatura del laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente. Finalmente, se midió el pH con el pH-metro y se anotaron los resultados (véase figura 9).

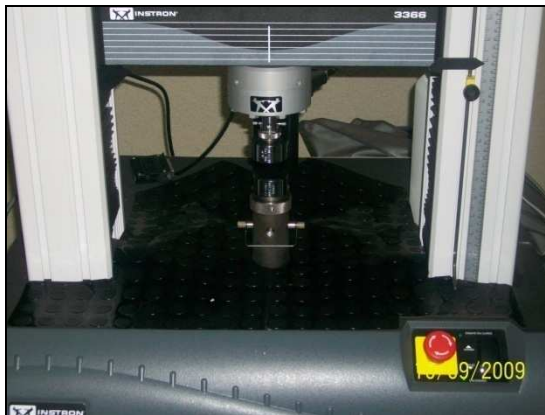
Figura 9. Medición del pH. Laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente



3.2.2 Caracterización mecánica. Para realizar este procedimiento fue necesario el uso de la norma ASTM F 451 (véase anexo B). En esta se establece cómo realizarse el molde, las dimensiones, y los requisitos para realizar las pruebas de compresión. Para el ensayo de compresión se utilizó una máquina Universal INSTRON Modelo: 3366 Software Serie IX/s.

El ensayo de compresión se realiza para conocer la resistencia del material, y la deformación que se espera para una determinada carga. La figura 10 muestra el ensayo. A medida que la probeta es sometida a fuerzas de compresión a velocidad constante, se va registrando la carga necesaria para producir un determinado alargamiento o deformación axial. Al normalizar los datos obtenidos, en función de la geometría de la probeta, se obtiene una información más general acerca de las características del material. La curva resultante es de tensión-deformación.

Figura 10. Ensayo de compresión. Laboratorio de mecánica de sólidos de la Universidad Autónoma de Occidente



Para explicar el tipo de ensayo realizado para la determinación de las pruebas mecánicas, a continuación se definen algunos conceptos: la tensión, σ , se define como la carga P aplicada sobre el área transversal A_0 de la probeta.

$$\sigma = \frac{P}{A_0}$$

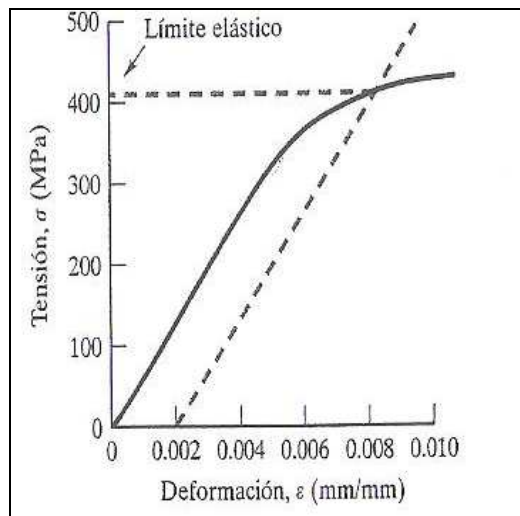
La deformación, ϵ , se define como la diferencia entre la longitud de la zona calibrada correspondiente a una carga determinada y la longitud calibrada inicial,

dividido entre la longitud calibrada inicial (correspondiente a un valor de tensión nulo).

$$\varepsilon = \frac{\ell - \ell_0}{\ell_0} = \frac{\Delta \ell}{\ell_0}$$

La gráfica resultante, se divide en dos zonas diferenciadas: la zona de deformación elástica y la zona de deformación plástica (véase figura 11). La deformación elástica es una deformación no permanente. Se recupera completamente al retirar la carga. La región elástica de la curva tensión-deformación es el tramo lineal inicial. La deformación plástica es una deformación permanente. No se recupera al retirar la carga. La región plástica es el tramo no lineal que se obtiene una vez que la deformación total supera el límite de deformación elástica. El límite elástico se define como la intersección de la curva de deformación con una línea recta paralela al tramo elástico y que corta el eje de deformación en el 0.2 % (para materiales cerámicos-definido en la norma ASTM F 451). Esto representa la tensión necesaria para producir esa pequeña deformación permanente.

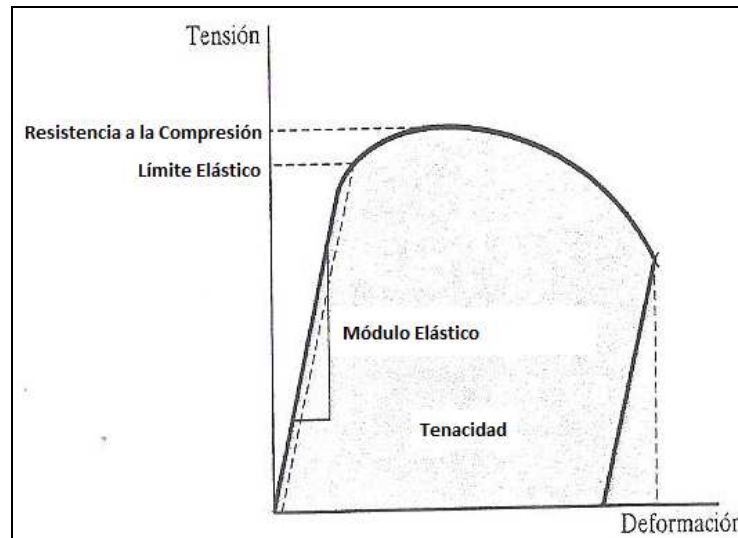
Figura 11. Zona de deformación elástica vs zona de deformación plástica



Fuente: SHACKELFORD, James. Introducción a la ciencia de materiales para ingenieros. 6 ed. PEARSON: Prentice Hall, 2006, p 182.

De la gráfica tensión-deformación se obtienen varios datos. Los que van a ser objeto de estudio son la máxima tensión a la carga (resistencia a la compresión), el módulo de Young, y la tenacidad. (Véase Figura 12)

Figura 12. Propiedades mecánicas obtenidas en el ensayo de compresión



Fuente: SHACKELFORD, James. Introducción a la ciencia de materiales para ingenieros. 6 ed. PEARSON: Prentice Hall, 2006, p 183.

La pendiente de la curva en la zona elástica es el módulo elástico, E , también conocido como módulo de Young. Éste, representa la rigidez del material, y se manifiesta como la cantidad de deformación durante la utilización normal del material por debajo de su límite elástico y también como el grado de recuperación elástica del material.

Otro dato importante obtenido del ensayo de compresión es la tenacidad. Es la capacidad para absorber energía en el campo plástico; para resistir tensiones ocasionales superiores al límite elástico, sin que se produzca fractura. Para calcularla se haya el área bajo la curva tensión-deformación.

3.2.3 Caracterización morfológica. Caracterización microestructural de materiales. Identificación, análisis de fases cristalinas y transiciones de fases en diversos materiales tales como metales, cerámicos, materiales compuestos, semiconductores, polímeros y minerales. Composición de superficies y tamaño de grano. Valoración del deterioro de materiales, determinación del grado de

cristalinidad y presencia de defectos. Identificación del tipo de degradación: fatiga, corrosión, fragilización, etc.

Para la realización de este procedimiento se utiliza el **microscopio electrónico de barrido** o **SEM** (*Scanning Electron Microscopy*): es un instrumento que permite la observación y caracterización superficial de materiales inorgánicos y orgánicos, entregando información morfológica del material analizado¹²⁴. Este utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar una imagen. Tiene una gran profundidad de campo que le da apariencia tridimensional a las imágenes. También produce imágenes de alta resolución (~100 Å), que significa que características espacialmente cercanas en la muestra pueden ser examinadas a una alta magnificación¹²⁵. Su análisis proporciona datos como textura, tamaño y forma de la muestra. Entre las áreas de aplicación de esta técnica, se pueden mencionar¹²⁶ el estudio de materiales, de fibras, metalurgia, electrónica, odontología, medicina forense, botánica, biomedicina y medicina, entre otras.

Lo primero que se hace es recubrir las muestras a analizar con una capa delgada de un metal como el oro para darle propiedades conductoras a la muestra. Esto se realiza en el equipo Denton Vacuum Des IV. (Ver figura 13). Posteriormente la muestra se coloca en el microscopio electrónico de barrido (ver figura 14) para ser barrida con un haz muy concentrado de electrones. Los electrones del haz pueden dispersarse de la muestra o provocar la aparición de electrones secundarios. Los electrones perdidos y los secundarios son recogidos y contados por un detector de estado sólido cuya señal eléctrica es informatizada. Cada punto leído de la muestra corresponde a un píxel en un monitor. Cuanto mayor sea el número de electrones contados por el dispositivo, mayor será el brillo del píxel en la pantalla. A medida que el haz de electrones barre la muestra, se presenta toda la imagen de la misma en el monitor. Los microscopios electrónicos de barrido pueden ampliar los objetos 100.000 veces o más¹²⁷.

El análisis morfológico de las muestras se realizaron en la Universidad del Valle en el laboratorio de SEM, en el equipo Jeol JSM 6490 LV de *Oxford Instruments*, de

¹²⁴ GRÁGEDA ZEGARRA, Mario. MONTESINOS, Susana. Aplicaciones de microscopia electrónica de barrido (SEM) y análisis de fractura de una aleación de Cu – 10 Al. Trabajo de grado físico. Santiago de Chile: Universidad de Chile, Facultad de ciencias físicas y matemáticas 2009. 180 p.

¹²⁵ Microscopia Electrónica De Barrido (SEM) [en línea]. México: Universidad Autónoma de México, 2008 [consultado 17 de junio de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.slideshare.net/opticayfisicamoderna/microscopio-electrnico-eq> src=related_normal&rel

¹²⁶ Grágeda, Op. cit., p. 103

¹²⁷ Usos Microscopia Electrónica De Barrido (SEM) [en línea]. Madrid: tesis doctorales [consultado 17 de junio de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.tesisymonografias.net/microscopia-electronica-de-barrido-EDS-WDS/2/>

última generación que opera en los modos de alto y bajo vacío, tiene integrados cuatro detectores que permiten la obtención de imágenes de electrones secundarios para obtener imágenes de alta resolución (tridimensionales), un detector de electrones retrodispersados que permite la obtención de imágenes de composición y topografía de la superficie e imágenes de mapas de puntos EDS (mapping). El detector de espectroscopía por dispersión de energía (EDS) permite coleccionar los Rayos X generados por la muestra y realizar diversos análisis e imágenes de distribución de elementos en superficies pulidas. Se trabajó con un potencial de aceleración de 14 kV y una intensidad de filamento de 2,85 A ¹²⁸.

Figura 13. Equipo Denton Vacuum Des IV, Laboratorio de SEM de la Universidad del Valle



Figura 14. Equipo SEM Jeol JSM 6490 LV de Oxford Instruments, Laboratorio de SEM de la Universidad del Valle



¹²⁸ Grágeda, Op. cit., p. 102

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1. PRUEBAS DE pH

4.1.1 Resultados de las pruebas de pH. De las muestras obtenidas en el laboratorio de biomédica de la Universidad Autónoma de Occidente, ver tabla 8, se obtuvieron los resultados de pH que se muestran en la tabla 9. Aquí se presentan los resultados promedios de todas las réplicas de cada muestra.

Tabla 9. Resultados de las pruebas de pH

Muestra	Combinación	pH
1	Q1C1F1	5,77
2	Q1C1F2	5,82
3	Q1C2F1	5,87
4	Q1C2F2	5,68
5	Q2C1F1	5,66
6	Q2C1F2	5,70
7	Q2C2F1	5,71
8	Q2C2F2	5,75

4.1.2 Comentarios de los resultados obtenidos. Todas las mezclas realizadas muestran valores de pH entre 5,60 y 5,90. El material presenta un comportamiento ácido.

4.2. ENSAYOS DE COMPRESIÓN

4.2.1 Resultados obtenidos del ensayo de compresión. De acuerdo al número de muestras obtenidas, que se presentan en la tabla 9, se realizó el ensayo de compresión para dos (2) réplicas de cada una de las muestras. Los resultados de las propiedades mecánicas, usando las dos (2) velocidades usadas se presentan en la tabla 10 para 25 mm/min y tabla 11 para 4 mm/min, respectivamente.

Tabla 10. Resultados obtenidos del ensayo de compresión a una velocidad de 25 mm/min

Muestra	Réplica	Q	C	F	Velocidad	Resistencia última a compresión (MPa)	Módulo de Young (MPa)	Tenacidad (MPa·m)
1	1	5gr	1,5gr	2,5gr	25	1,031	6,450	2,96E-05
	2	5gr	1,5gr	2,5gr	25	1,048	4,879	2,36E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,040	5,665	2,66E-05
2	1	5gr	1,5gr	2,7gr	25	1,411	30,296	3,66E-05
	2	5gr	1,5gr	2,7gr	25	2,543	18,399	5,08E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,977	24,348	4,37E-05
3	1	5gr	1,8gr	2,5gr	25	1,338	32,221	3,20E-05
	2	5gr	1,8gr	2,5gr	25	2,119	28,887	3,72E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,729	30,554	3,46E-05
4	1	5gr	1,8gr	2,7gr	25	1,329	59,619	3,08E-05
	2	5gr	1,8gr	2,7gr	25	1,261	27,442	3,19E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,295	43,531	3,13E-05
5	1	4,5gr	1,5gr	2,5gr	25	0,979	38,882	2,90E-05
	2	4,5gr	1,5gr	2,5gr	25	0,957	25,475	9,79E-06
	VALORES PROMEDIO:					0,968	32,179	1,94E-05
6	1	4,5gr	1,5gr	2,7gr	25	0,893	18,073	1,17E-05
	2	4,5gr	1,5gr	2,7gr	25	1,136	29,948	1,98E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,015	24,011	1,57E-05
7	1	4,5gr	1,8gr	2,5gr	25	1,604	34,424	2,73E-05
	2	4,5gr	1,8gr	2,5gr	25	1,381	46,839	1,37E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,493	40,632	2,05E-05
8	1	4,5gr	1,8gr	2,7gr	25	0,66	5,665	1,63E-05
	2	4,5gr	1,8gr	2,7gr	25	0,868	24,712	1,02E-05
	VALORES PROMEDIO:					0,764	15,189	1,33E-05

Tabla 11. Resultados obtenidos del ensayo de compresión a una velocidad de 4 mm/min

Muestra	Réplica	Q	C	F	Velocidad	Resistencia última a compresión (MPa)	Módulo de Young (MPa)	Tenacidad (MPa·m)
1	1	5gr	1,5gr	2,5gr	4	2,831	6,794	1,03E-07
	2	5gr	1,5gr	2,5gr	4	2,397	5,399	1,37E-07
	VALORES PROMEDIO:					2,614	6,097	1,20E-07
2	1	5gr	1,5gr	2,7gr	4	3,433	32,27	7,45E-05
	2	5gr	1,5gr	2,7gr	4	2,346	44,827	4,05E-05
	VALORES PROMEDIO:					2,890	38,549	5,75E-05
3	1	5gr	1,8gr	2,5gr	4	1,726	67,736	1,89E-05
	2	5gr	1,8gr	2,5gr	4	1,011	27,625	7,72E-06
	VALORES PROMEDIO:					1,369	47,681	1,33E-05
4	1	5gr	1,8gr	2,7gr	4	1,101	28,204	8,83E-06
	2	5gr	1,8gr	2,7gr	4	0,927	19,211	9,48E-06
	VALORES PROMEDIO:					1,014	23,708	9,15E-06
5	1	4,5gr	1,5gr	2,5gr	4	0,772	32,108	4,81E-06
	2	4,5gr	1,5gr	2,5gr	4	1,155	26,966	5,92E-06
	VALORES PROMEDIO:					0,964	29,537	5,37E-06
6	1	4,5gr	1,5gr	2,7gr	4	0,909	20,452	8,32E-06
	2	4,5gr	1,5gr	2,7gr	4	0,753	23,206	4,56E-06
	VALORES PROMEDIO:					0,831	21,829	6,44E-06
7	1	4,5gr	1,8gr	2,5gr	4	1,429	74,459	7,49E-06
	2	4,5gr	1,8gr	2,5gr	4	1,265	31,932	1,14E-05
	VALORES PROMEDIO:					1,347	53,196	9,44E-06
8	1	4,5gr	1,8gr	2,7gr	4	0,852	18,301	9,93E-06
	2	4,5gr	1,8gr	2,7gr	4	1,11	31,667	6,78E-06
	VALORES PROMEDIO:					0,981	24,984	8,355E-06

Una tabla que resume los datos de la tabla 10 y de la tabla 11, se presenta con todos los valores promedio en la tabla 12.

Tabla 12. Resumen de los resultados obtenidos del ensayo de compresión (Tabla 10 y Tabla 11)

Muestra	Resistencia última a compresión (MPa)	Módulo de Young (MPa)	Tenacidad (MPa√m)	Resistencia última a compresión (MPa)	Módulo de Young (MPa)	Tenacidad (MPa√m)
	Velocidad: 25 mm/min			Velocidad: 4 mm/min		
1	1,0395	5,6645	2,66E-05	2,614	6,0965	1,20E-07
2	1,9770	24,3475	4,37E-05	2,8895	38,5485	5,75E-05
3	1,7285	30,5540	3,46E-05	1,3685	47,6805	1,33E-05
4	1,2950	43,5305	3,13E-05	1,0140	23,7075	9,15E-06
5	0,9680	32,1785	1,94E-05	0,9635	29,5370	5,37E-06
6	1,0145	24,0105	1,57E-05	0,831	21,8290	6,44E-06
7	1,4925	40,6315	2,05E-05	1,347	53,1955	9,44E-06
8	0,7640	15,1885	1,33E-05	0,981	24,984	8,35E-06

En la figura 15 se presentan los resultados de las curvas esfuerzo Vs. Deformación para las muestras ensayadas a una velocidad 25 mm/min (ver datos en la tabla 10).

Figura 15. Resultados de las curvas Esfuerzo Vs. Deformación para las muestras ensayadas a una velocidad de 25 mm/min

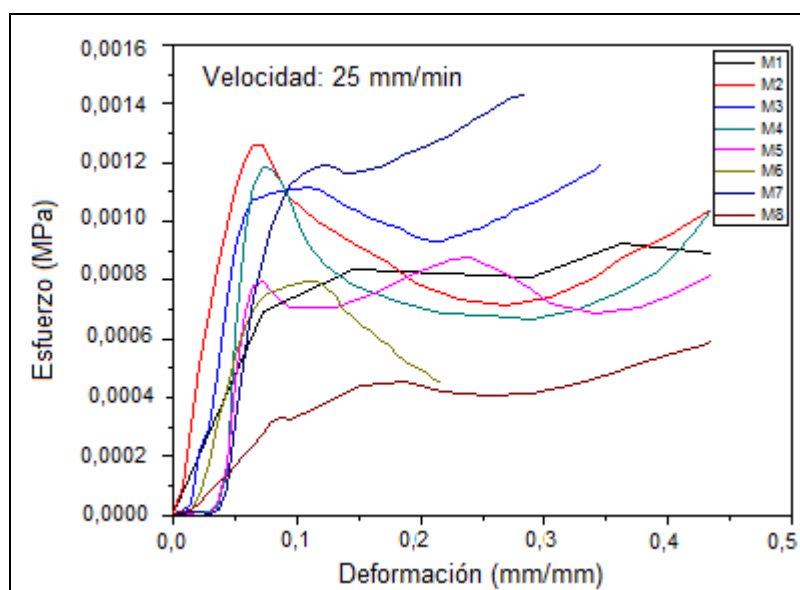


Figura 16. Resultados de la Resistencia última a compresión, usando dos velocidades de ensayo

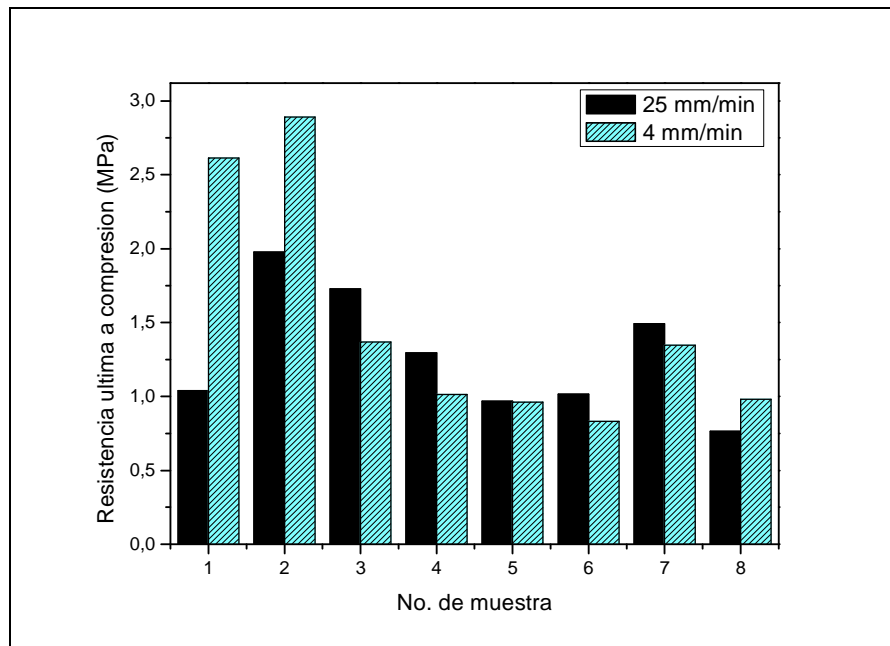


Figura 17. Resultados de la Tenacidad, usando dos velocidades de ensayo

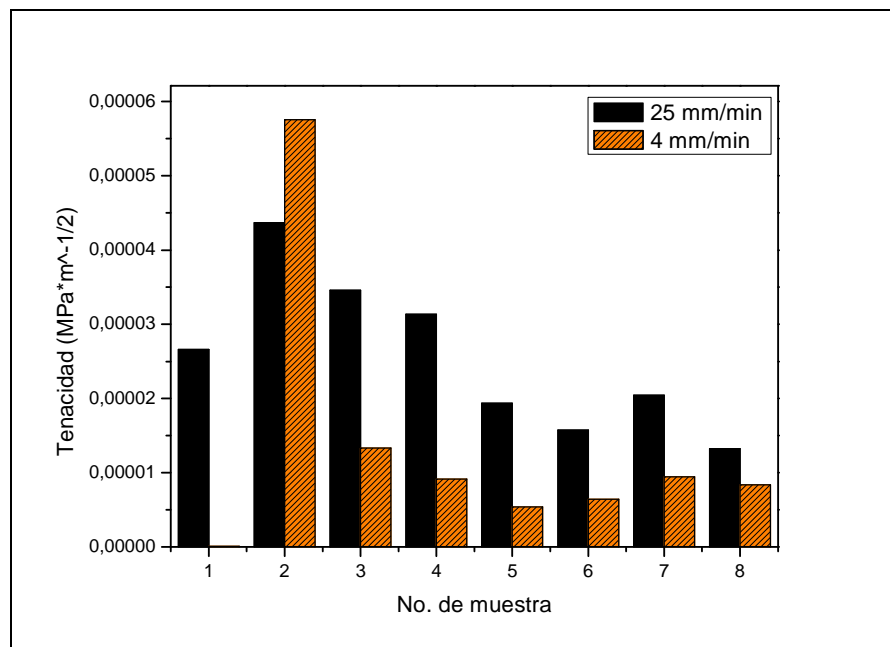
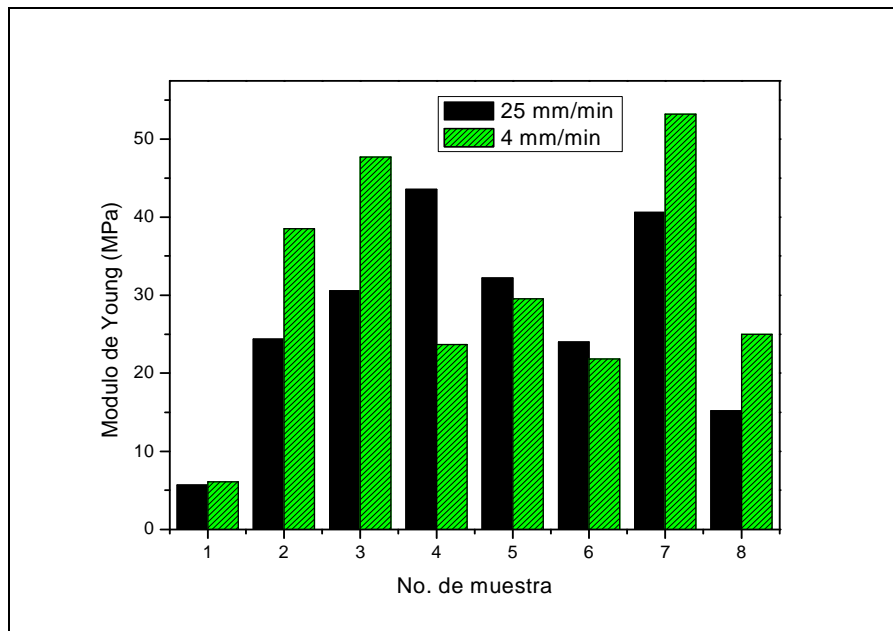


Figura 18. Resultados del Módulo de Young, usando dos velocidades de ensayo



A partir de la figura 16, se puede preliminarmente conocer cuáles son las condiciones óptimas para la obtención de las mejores propiedades mecánicas analizadas. Esto es: Resistencia última a compresión: muestra No. 2 (ambas velocidades); Tenacidad: muestra No. 2 (ambas velocidades); Módulo de Young: muestra No. 4 (25 mm/min) o muestra No. 7 (4 mm/min).

Para confirmar estos resultados, se presenta a continuación un análisis estadístico de todas estas propiedades mecánicas.

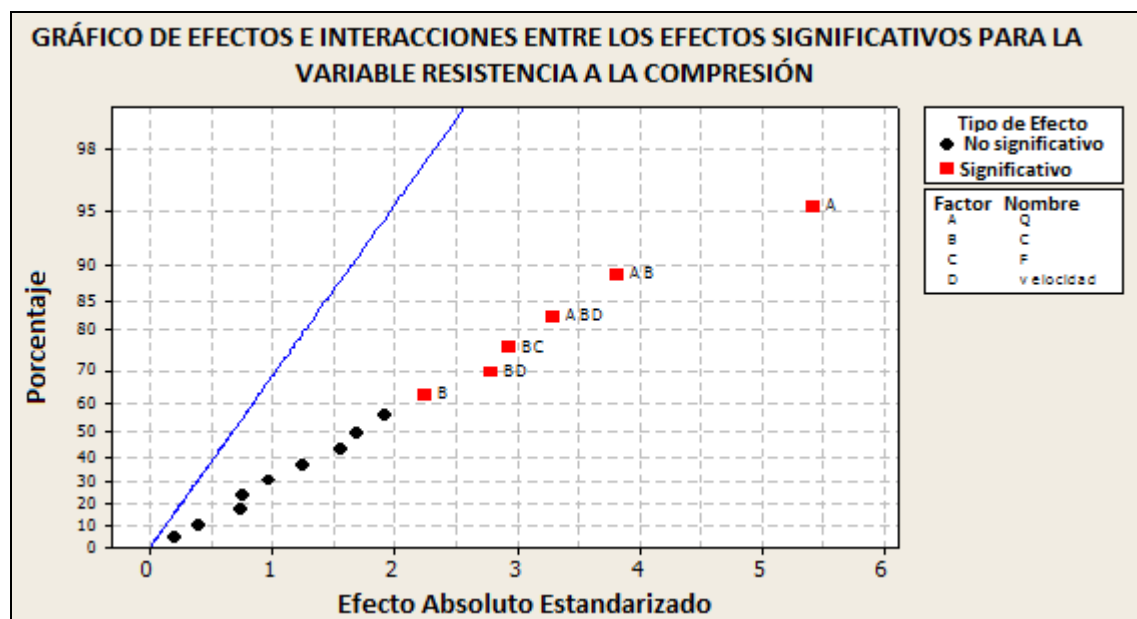
4.2.2 Análisis del ensayo de compresión. Para realizar el análisis de los datos obtenidos en el ensayo de compresión se utilizó el software Minitab. El método estadístico, tal como se explicó anteriormente, utiliza un análisis de varianza, ANOVA, para un diseño factorial 2^4 .

Con un diseño factorial 2^4 , se estudia el efecto de cuatro factores considerando dos niveles de prueba cada uno. En este caso se tienen como factores la quitosana, la celulosa, el fosfato y la velocidad utilizada en el ensayo de compresión. Para cada combinación se tuvieron en cuenta dos réplicas.

4.2.2.1 Análisis estadístico de la resistencia a la compresión. Para comenzar, se tiene un gráfico que explica cuáles efectos y cuáles interacciones entre los efectos aportan a la explicación de la variación de la máxima tensión a la carga (resistencia a la compresión). Esto se hace con el fin de realizar el análisis de varianza sólo con los factores e interacciones significativas, para explicar mejor el comportamiento de la variable de respuesta.

Los efectos son: quitosana (A), celulosa (B), fosfato (C), velocidad (D). Las interacciones entre los efectos son: AB, AC, AD, BC, BD, CD, ABC, ABD, ACD, BCD, ABC. Los cuadros rojos ilustran los efectos e interacciones significantes o aportantes. (Véase figura 19)

Figura 19. Gráfico de efectos para la variable resistencia a la compresión



A continuación se procede a hacer el análisis sólo con los efectos y las interacciones significativas. (Véase tabla 13)

Tabla 13. Efectos e interacciones significativos para resistencia a la compresión

Parámetro	T	P valor
Q	5,16	0,000
C	-2,14	0,043
F	-0,70	0,491
Velocidad	-1,60	0,122
QC	-3,64	0,001
CF	-2,79	0,010
CVelocidad	2,66	0,014
QCVelocidad	3,14	0,005
R-Sq (ajustable)		67,45%

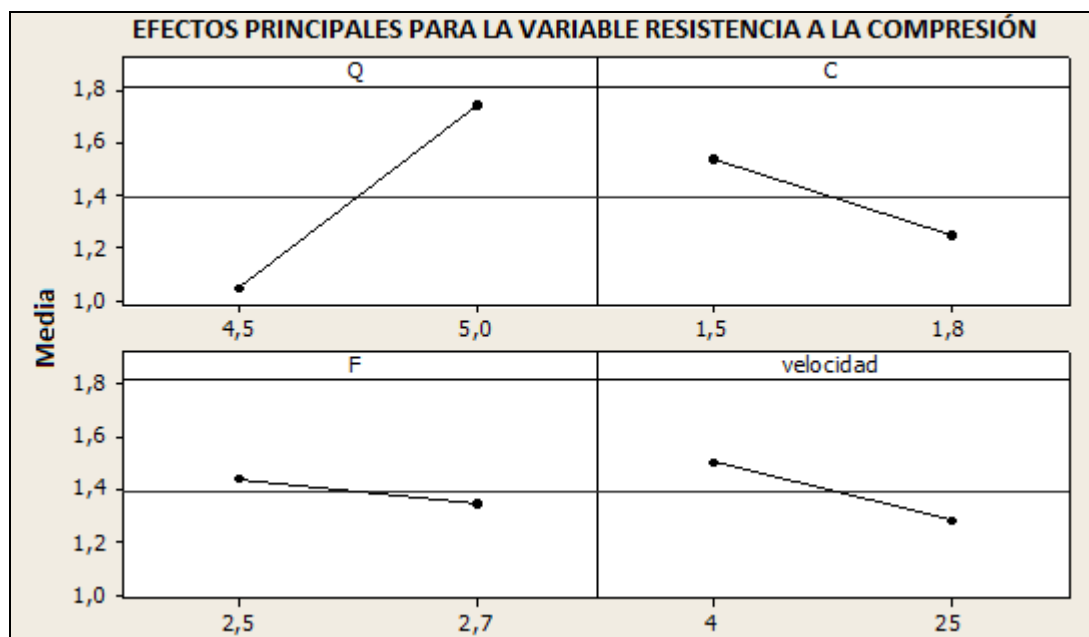
Para comprobar que las variables son o no significativas se deben observar los valores de los estadísticos t (o sus correspondientes valores P). Como regla práctica se puede decir que toda variable que tenga un estadístico t mayor de 2 (o un valor P menor que 0.05) es significativa. Aunque las variables: fosfato y velocidad no son significativas, se van a tener en cuenta en el análisis debido a que son significativas en algunas interacciones.

El coeficiente de determinación ajustable (R-Sq), es el que me indica qué porcentaje de la variación de la variable de respuesta resistencia a la compresión es explicada por los factores significativos. En este caso R-Sq es igual a 67,45 %. El otro 32,55 % de la variación de la variable de respuesta es debido a otros factores no tenidos en cuenta.

El análisis de la variación de la variable de respuesta se va a realizar de tres formas: se hace un análisis teniendo en cuenta sólo los factores principales; luego a partir de las interacciones dobles; finalmente con interacciones triples. Además, se hará el análisis del gráfico de contorno y del gráfico de superficie de respuesta que complementan la información necesaria para concluir qué niveles de quitosana, celulosa, fosfato se deben utilizar para maximizar la resistencia a la compresión.

- Análisis de efectos principales: en la figura 20, se puede observar que a medida que aumenta el nivel de quitosana, de 4,5 g a 5,0 g, aumenta la tensión a la carga (resistencia a la compresión). A menor celulosa (1,5 g) se obtiene mayor tensión a la carga. Cuando se utiliza una velocidad de 4 mm/min se obtienen valores de resistencia a la compresión más altos, aunque la diferencia es poco significativa. No se presentan diferencias significativas en la tensión a la carga al variar los niveles de fosfato.

Figura 20. Análisis de efectos principales para la variable resistencia a la compresión



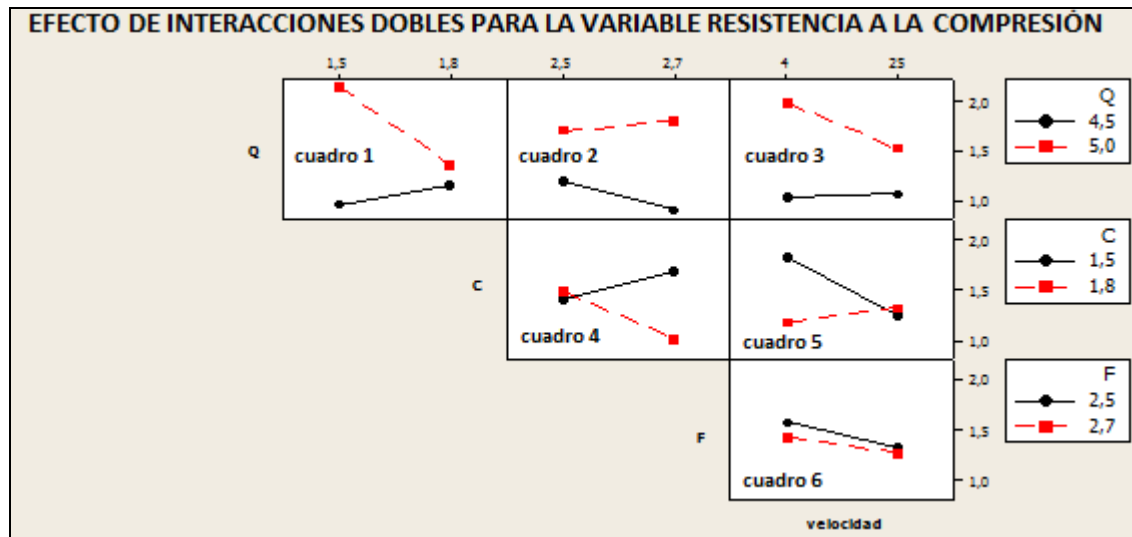
- Análisis de efectos dobles: en la figura 21, se puede observar que cuando la quitosana está a un nivel de 5 g y la celulosa a 1,5 g, se obtiene una tensión a la carga significativamente alta. Cuando la quitosana está a 4,5 g y la celulosa a 1,5 g, se obtiene una tensión a la carga significativamente baja. No importa qué nivel de quitosana se tenga, si la celulosa está a 1,8 g, la tensión es baja (cuadro 1).

Por otro lado, si los niveles de quitosana están a 5,0 g, no importa qué niveles de fosfato o qué velocidad se emplee en el ensayo de compresión, la tensión a la carga tiende a ser alta (cuadros 2 y 3).

Si la celulosa está a un nivel de 1,5 g, no importa qué nivel de fosfato se utilice, la resistencia a la compresión no va a variar mucho; si la celulosa está a 1,8 g, la tensión a la carga disminuye cuando los niveles de fosfato aumentan (cuadro 4). Por el contrario, si es necesario emplear una velocidad de 4 mm/min y mantener los niveles de celulosa a 1,5 g para obtener una tensión a la carga significativamente alta (cuadro 5).

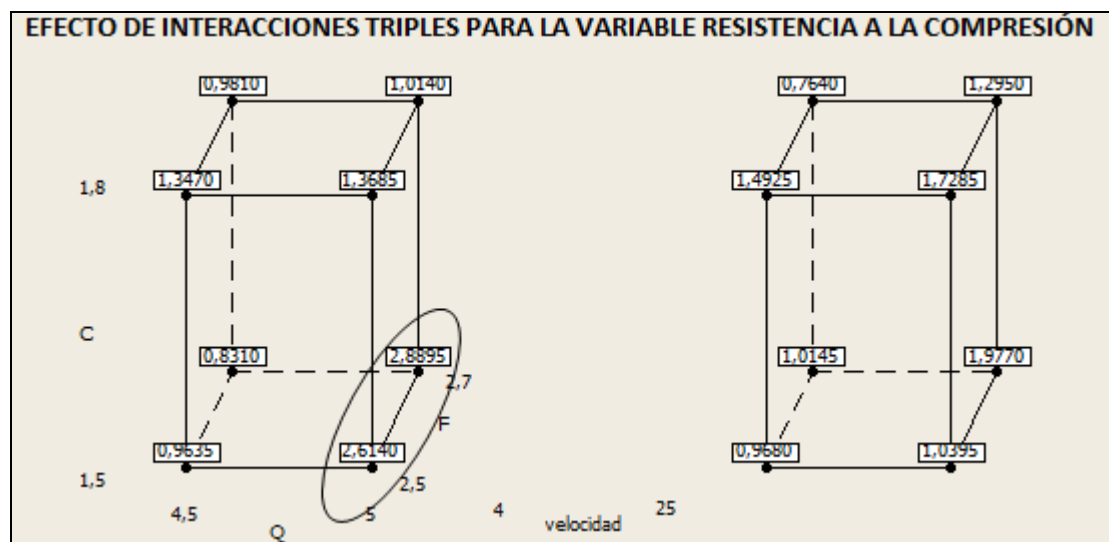
Finalmente, sin importar que niveles de fosfato se manejen, si la velocidad empleada en el ensayo es de 4 mm/min, la tensión tiende a aumentar. De todas formas los cambios que se presentan no son muy significativos (cuadro 6).

Figura 21. Análisis de las interacciones dobles para la variable resistencia a la compresión



- Análisis de las interacciones triples: en la figura 22 se puede observar que los valores más altos de tensión (2,8895 y 2,6140 MPa) se obtienen cuando los niveles de quitosana están en 5,0 g, los de celulosa en 1,5 g y la velocidad en 4,0 mm/min; los niveles de fosfato en este caso no afectan la variación de la tenacidad. Además, también se puede observar la relación de los efectos principales y las interacciones dobles con la variable de respuesta.

Figura 22. Análisis de las interacciones triples para la variable resistencia a la compresión



- Análisis del gráfico de contorno y del gráfico de superficie de respuesta para la variable resistencia a la compresión: la figura 23 y la figura 24 nos indican que a niveles de 5,0 g en quitosana y de 1,5 g en celulosa se obtienen los mayores índices de tensión a la carga, manteniendo constante los valores de la velocidad en 4,0 mm/min y el fosfato en 2,5 g. Si se varían los niveles de fosfato y de velocidad, manteniendo la quitosana en 5 g y la celulosa en 1,5 g, como ya se mencionó anteriormente, no se producen cambios significativos en la variable de respuesta.

Figura 23. Análisis gráfico de contorno para la variable resistencia a la compresión

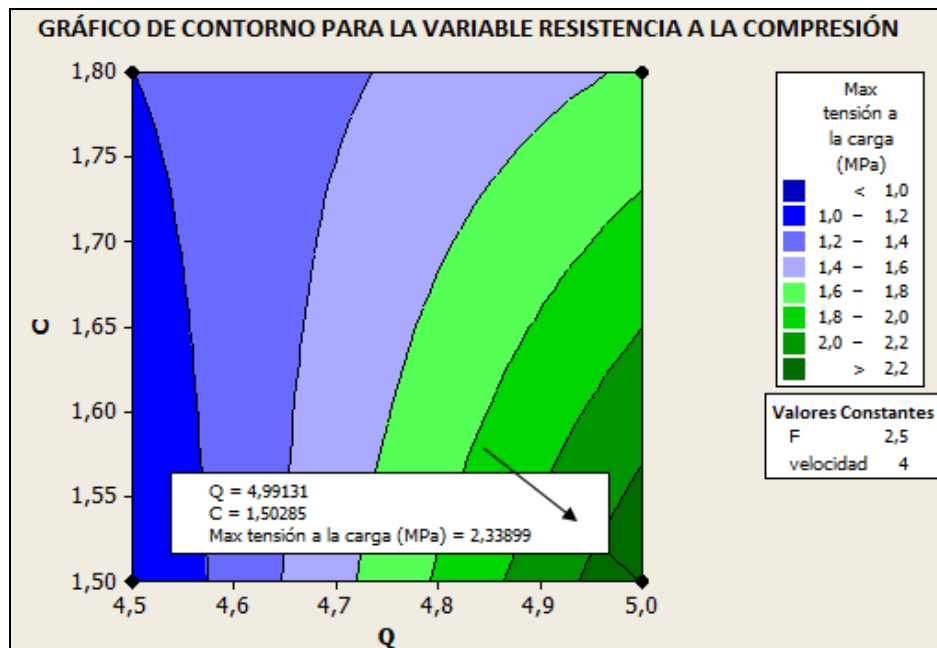
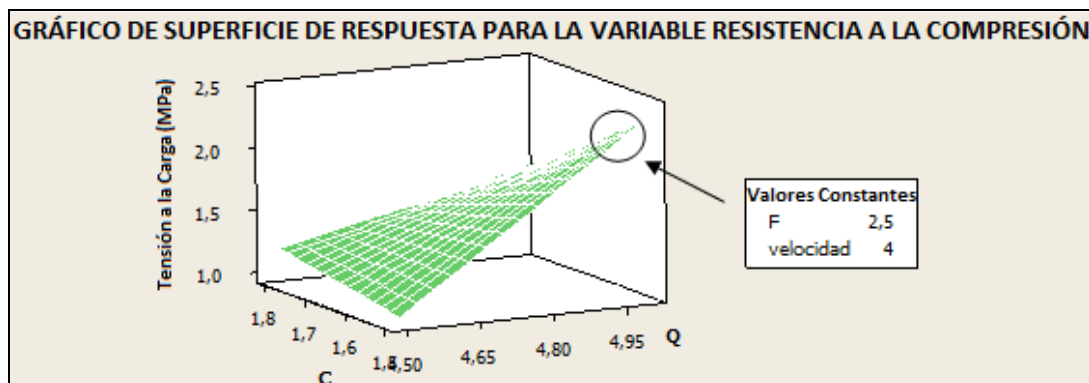


Figura 24. Análisis gráfico de superficie de respuesta para la variable resistencia a la compresión



4.2.2.2 Validación de los supuestos del análisis de varianza realizado para la resistencia a la compresión. La validez de los resultados obtenidos en cualquier análisis de varianza es sometida al cumplimiento de los supuestos del modelo. Estos supuestos son: normalidad, varianza constante e independencia. Esto significa que la variable de respuesta, en este caso la resistencia a la compresión, se debe distribuir de manera normal, con la misma varianza en cada tratamiento y las mediciones deben ser independientes. A menudo, se utilizan los residuos para comprobar los supuestos del modelo, ya que si los supuestos se cumplen, los residuos se pueden ver como una muestra aleatoria de distribución normal con media cero y varianza constante. Los residuos son generados por la diferencia entre la respuesta observada y la respuesta predicha por el modelo en cada prueba experimental.

- Validación del supuesto de normalidad para resistencia a la compresión: se quiere verificar si los datos fueron generados por un proceso normal, mediante las siguientes hipótesis estadísticas:

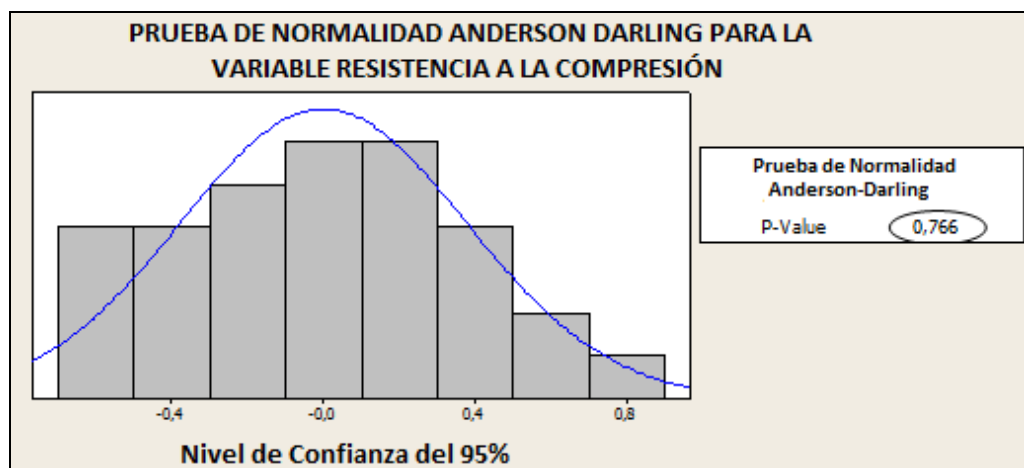
Ho: Los residuos provienen de una población que se distribuye normal.

Ha: Los residuos no provienen de una población que se distribuye normal.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si $P\text{-valor} < \alpha$ donde $\alpha=0,05$.

El P-valor de la prueba de normalidad de Anderson Darling es 0,766, mayor a 0,05 por tanto, no se rechaza Ho. Se valida el supuesto de normalidad, los residuos siguen un comportamiento normal. (Véase figura 25)

Figura 25. Prueba de normalidad de Anderson Darling para la variable resistencia a la compresión



- Validación del supuesto de igualdad de varianzas para resistencia a la compresión: para verificar que los residuos presentan la misma varianza. Se parte de las siguientes hipótesis estadísticas:

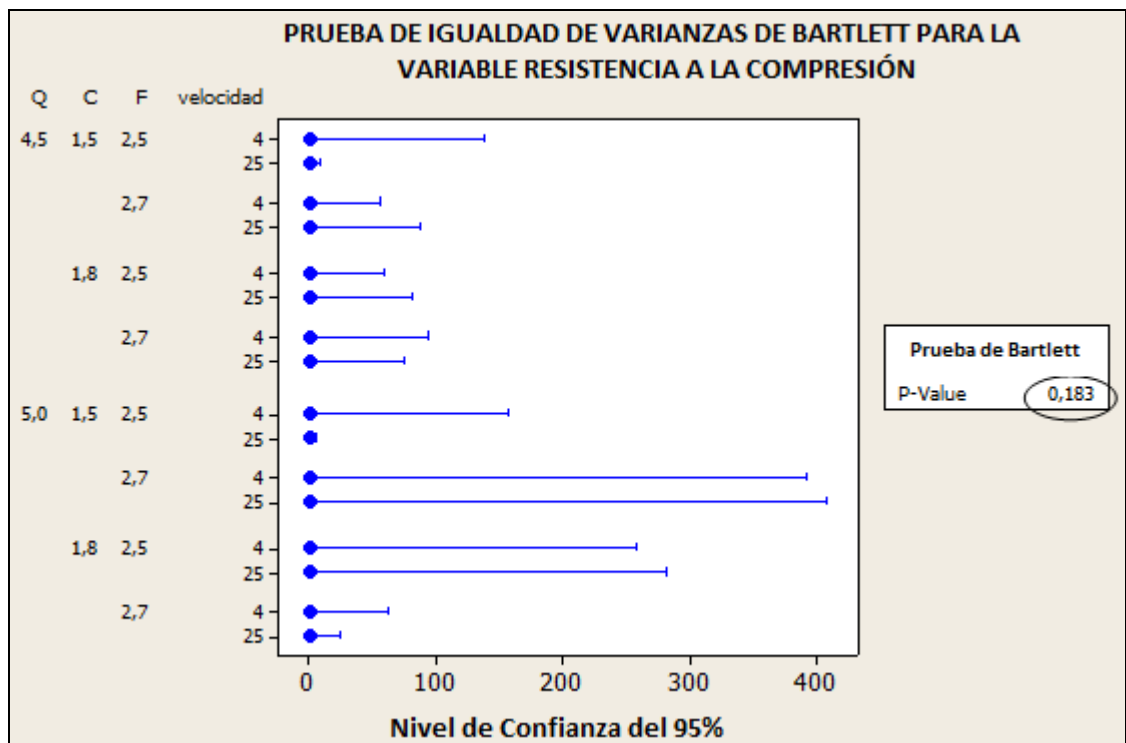
Ho: Los residuos tienen varianzas estadísticamente iguales.

Ha: Los residuos no tienen varianzas estadísticamente iguales.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si $P\text{-valor} < \alpha$ donde $\alpha=0,05$.

El P-valor de la prueba de igualdad de varianzas de Bartlett es 0,183, mayor a 0,05 por tanto, no se rechaza Ho. Se valida el supuesto de igualdad de varianza, los residuos tienen varianzas estadísticamente iguales. (Véase figura 26)

Figura 26. Prueba de igualdad de varianzas de Bartlett para la variable resistencia a la compresión



- Validación del supuesto de independencia para resistencia a la compresión: para verificar que los residuos son aleatorios e independientes. Se parte de las siguientes hipótesis estadísticas:

Ho: Los residuos son aleatorios e independientes.

Ha: Los residuos no son aleatorios ni independientes.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si el valor del estadístico Durbin Watson (DW) se encuentra por debajo del intervalo de la tabla de Durbin Watson.

Para hallar el valor DW, se toman los datos que da el software Minitab y se aplica la siguiente fórmula:

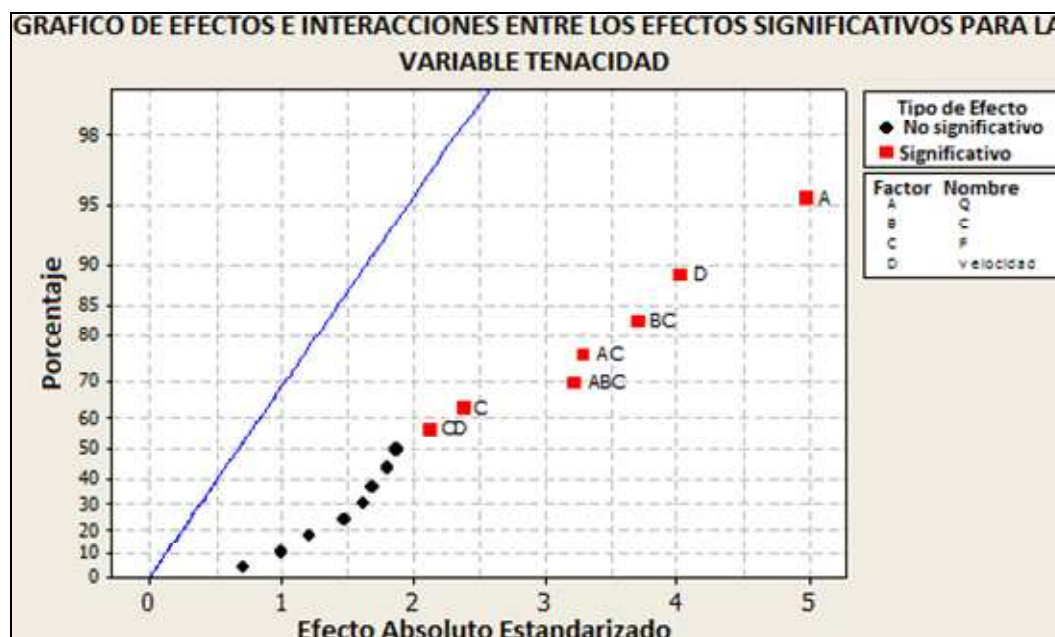
$$d = \frac{\sum_{i=2}^n (e_i - e_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^n e_i^2}$$

El valor de la prueba Durbin Watson (DW) es 1,230; se encuentra dentro del intervalo (0,904; 2,102) por tanto se valida el supuesto de aleatoriedad e independencia de los residuos. (Véase tabla 1 en el Anexo C)

4.2.2.3 Análisis estadístico de la tenacidad. En este caso se muestran los efectos y las interacciones entre los efectos que aportan a la explicación de la variación de la tenacidad. Esto se hace con el fin de realizar el análisis de varianza sólo con los factores e interacciones significativas, para explicar mejor el comportamiento de la variable de respuesta.

Los efectos son: quitosana (A), celulosa (B), fosfato (C), velocidad (D). Las interacciones entre los efectos son: AB, AC, AD, BC, BD, CD, ABC, ABD, ACD, BCD, ABC. Los cuadros rojos ilustran los efectos e interacciones significantes o aportantes. (Q, F, Velocidad, CF, QF, FVelocidad, QCF) (Véase figura 27)

Figura 27. Gráfico de efectos para la variable tenacidad



A continuación se procede a hacer el análisis sólo con los efectos y las interacciones significativas. (Véase tabla 14)

Tabla 14. Efectos e interacciones significativos para tenacidad

Parámetro	T	P valor
Q	4,28	0,000
C	-1,27	0,216
F	2,04	0,050
Velocidad	3,46	0,002
QF	2,83	0,009
CF	-3,18	0,004
Fvelocidad	-1,83	0,081
QCF	-2,77	0,011
R-Sq (ajustable)		64,88%

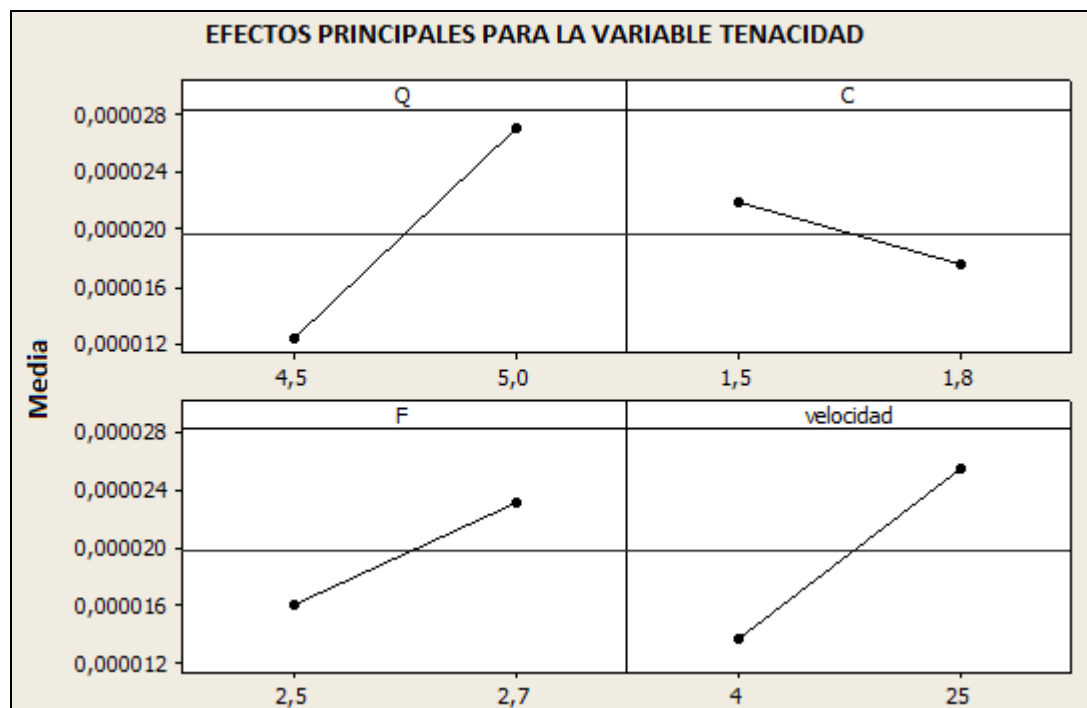
Para comprobar que las variables son o no significativas se deben observar los valores de los estadísticos t (o sus correspondientes valores P). Como regla práctica se puede decir que toda variable que tenga un estadístico t mayor de 2 (o un valor P menor que 0.05) es significativa. Aunque la variable celulosa no es significativa, se va a tener en cuenta en el análisis debido a que es significativa en algunas interacciones.

El coeficiente de determinación ajustable (R-Sq), es el que me indica qué porcentaje de la variación de la variable de respuesta tenacidad es explicada por los factores significativos. En este caso R-Sq es igual a 64,88 %. El otro 35,12 % de la variación de la variable de respuesta es debido a otros factores no tenidos en cuenta.

El análisis de la variación de la tenacidad se va a realizar de tres formas: se hace un análisis teniendo en cuenta sólo los factores principales; luego a partir de las interacciones dobles; finalmente con interacciones triples. Además, se hará el análisis del gráfico de contorno y del gráfico de superficie de respuesta que complementan la información necesaria para concluir qué niveles de quitosana, celulosa, fosfato se deben utilizar para maximizar la tenacidad del material.

- Análisis de efectos principales: en la figura 28, se puede observar que a medida que aumenta el nivel de quitosana, de 4,5 a 5,0 g, a menor cantidad de celulosa (1,5 g), mayores niveles de fosfato (2,7 g), y a mayor velocidad utilizada en el ensayo de compresión, se presenta una mayor tenacidad en el material.

Figura 28. Análisis de efectos principales para la variable tenacidad



- Análisis de efectos dobles: en la figura 29 se puede observar que cuando la quitosana está a un nivel de 5 g y la celulosa a 1,5 g, se obtiene una tenacidad alta. Cuando la quitosana está a 4,5 g, no importa qué nivel de celulosa se utilice, la tenacidad es significativamente baja. No importa qué nivel de quitosana se tenga, si la celulosa aumenta, la tenacidad tiende a disminuir (cuadro 1).

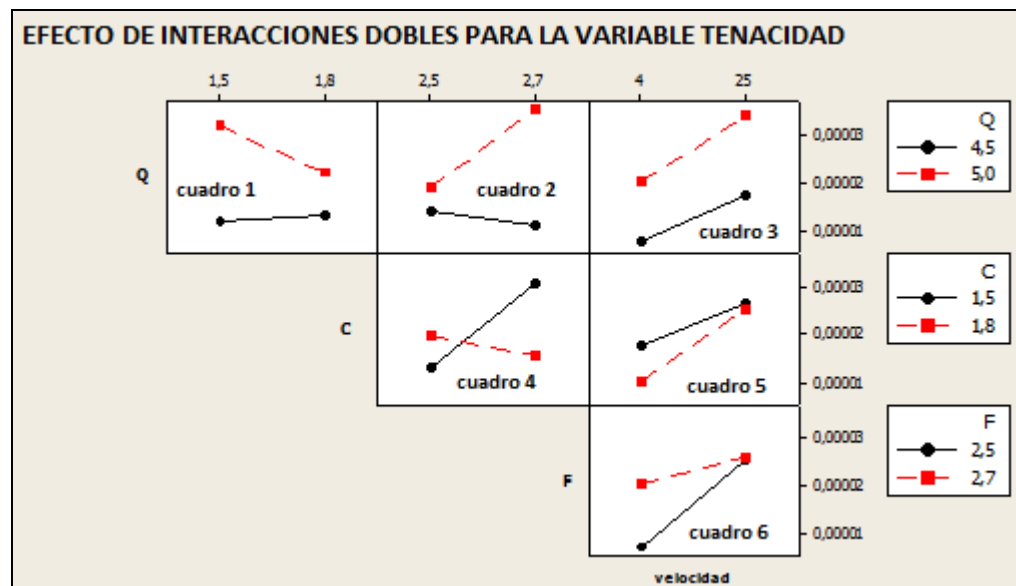
Por otro lado, si los niveles de quitosana están a 5 g, y los niveles de fosfato en 2,7 g, la tenacidad es significativamente alta. A niveles bajos de quitosana (4,5 g), la tenacidad es significativamente baja (cuadro 2).

Con una velocidad de 25 mm/min, la tenacidad tiende a aumentar sobre todo si se utiliza un nivel de quitosana alto (cuadro 3).

Si la celulosa esta a un nivel de 1,5 g, y se tiene un nivel de fosfato alto (2,7 g), aumenta significativamente la tenacidad (cuadro 4). Por el contrario, no importa que niveles de celulosa se utilicen, si la velocidad que se maneja es de 25 mm/min, la tenacidad aumenta (cuadro 5).

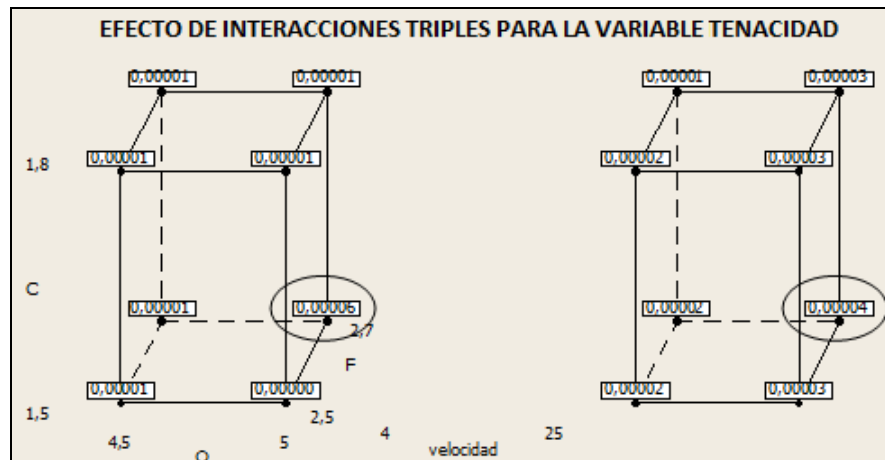
Finalmente, sin importar que niveles de fosfato se manejen, si la velocidad empleada en el ensayo es de 25 mm/min, la tensión aumenta significativamente (cuadro 6).

Figura 29. Análisis de las interacciones dobles para la variable tenacidad



Análisis de las interacciones triples: en la figura 30 se puede observar que los mayores niveles de tenacidad (0,00006 y 0,00004) se obtienen cuando los niveles de quitosana están en 5,0 g, los de celulosa en 1,5 g, los de fosfato en 2,7 g.

Figura 30. Análisis de las interacciones triples para la variable tenacidad



- Análisis gráfico de contorno y del gráfico de superficie de respuesta: la figura 31 y la figura 32 nos indican que a niveles de 5,0 g en quitosana, de 1,5 g en celulosa, de 2,7 g en fosfato y 25 mm/min en velocidad, se obtienen los mayores índices de tenacidad.

Figura 31. Análisis gráfico de contorno para la variable tenacidad

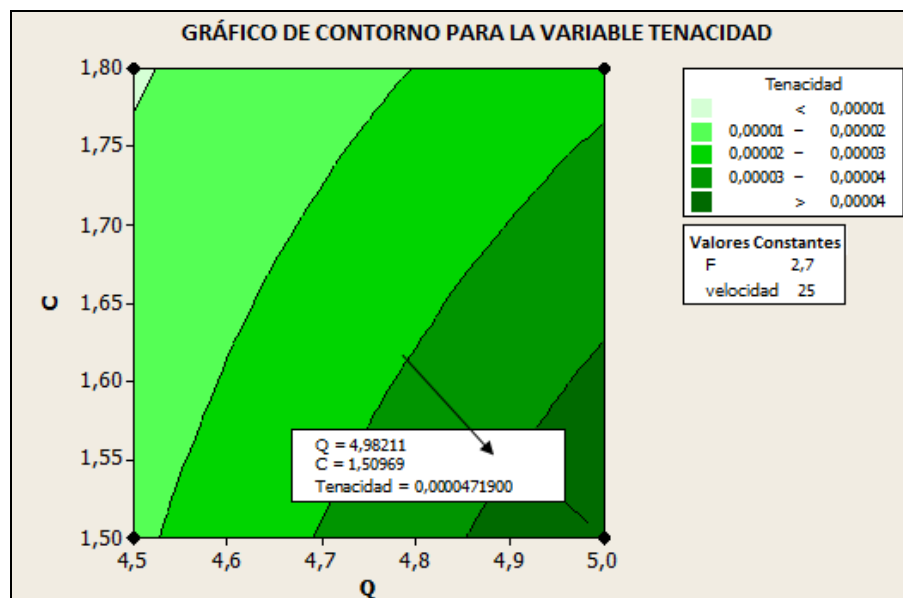
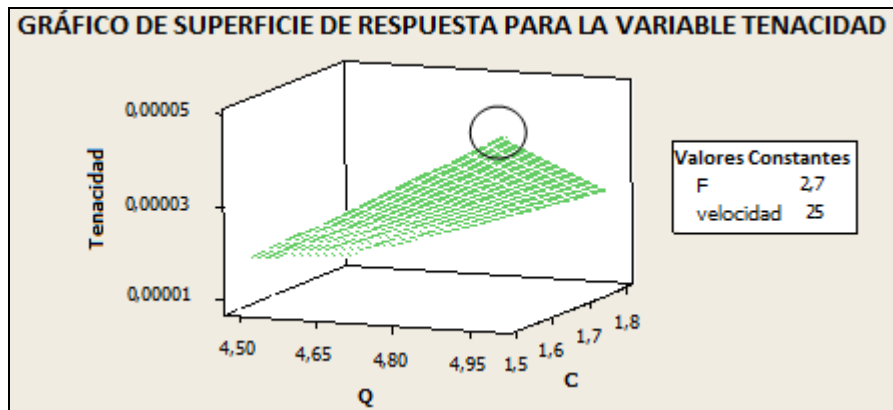


Figura 32. Análisis gráfico de superficie de respuesta para la variable tenacidad



4.2.2.4 Validación de los supuestos del análisis de varianza realizado para la tenacidad. En este caso se va a evaluar si la tenacidad se distribuye de manera normal, con la misma varianza en cada tratamiento y si las mediciones son independientes.

- Validación del supuesto de normalidad para tenacidad: se quiere verificar si los datos fueron generados por un proceso normal, mediante las siguientes hipótesis estadísticas:

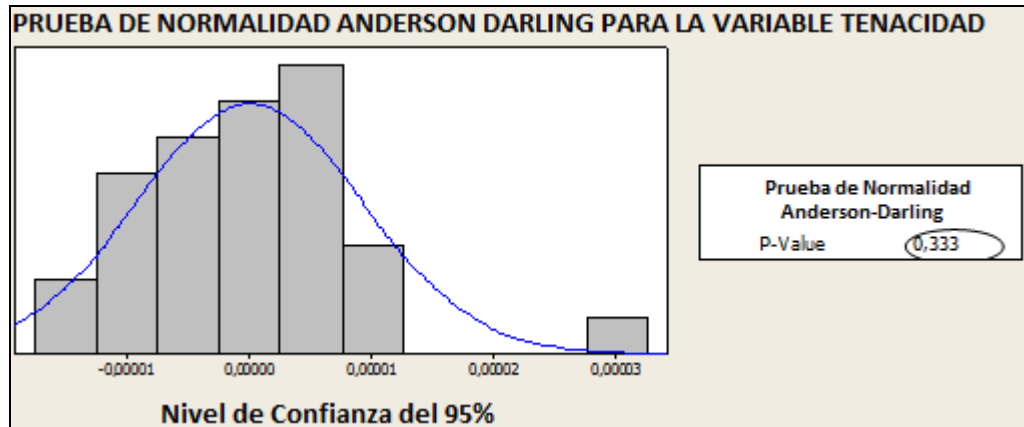
Ho: Los residuos provienen de una población que se distribuye normal.

Ha: Los residuos no provienen de una población que se distribuye normal.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si $P\text{-valor} < \alpha$ donde $\alpha=0,05$.

El P-valor de la prueba de normalidad de Anderson Darling es 0,333, mayor a 0,05 por tanto, no se rechaza Ho. Se valida el supuesto de normalidad, los residuos siguen un comportamiento normal. (Véase figura 33)

Figura 33. Prueba de normalidad de Anderson Darling para la variable tenacidad



- Validación del supuesto de igualdad de varianzas para tenacidad: para verificar que los residuos presentan la misma varianza. Se parte de las siguientes hipótesis estadísticas:

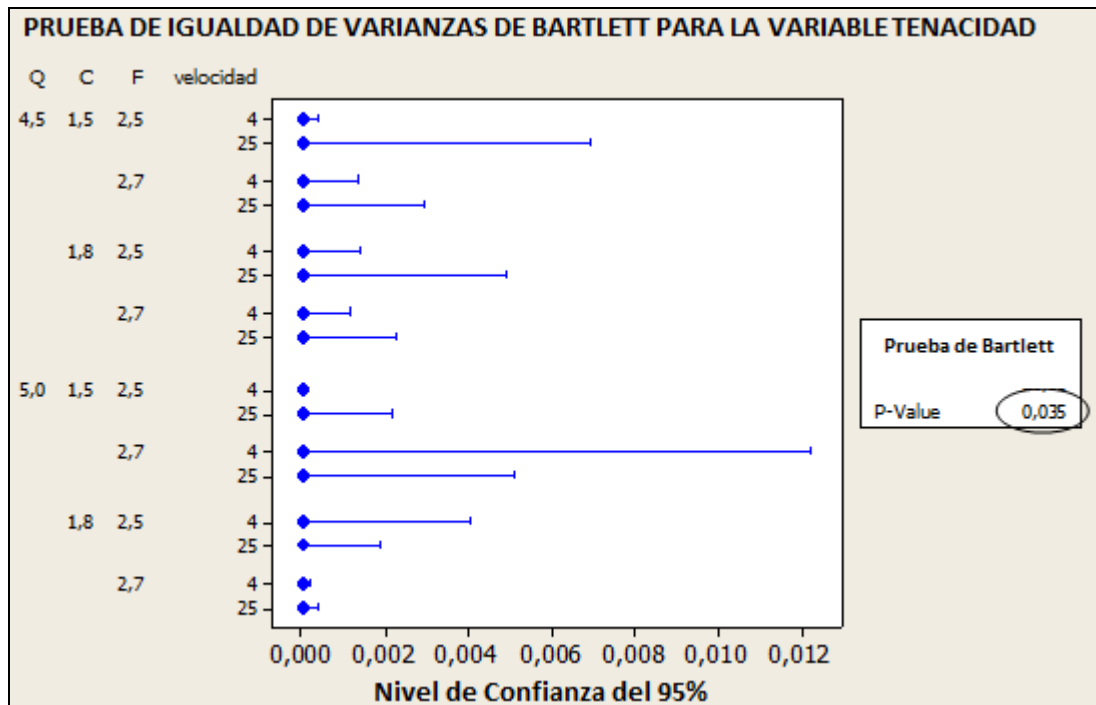
Ho: Los residuos tienen varianzas estadísticamente iguales.

Ha: Los residuos no tienen varianzas estadísticamente iguales.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 99 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si $P\text{-valor} < \alpha$ donde $\alpha=0,01$.

El P-valor de la prueba de igualdad de varianzas de Bartlett es 0,035, mayor a 0,01 por tanto, no se rechaza Ho. Se valida el supuesto de igualdad de varianza, los residuos tienen varianzas estadísticamente iguales. (Véase figura 28)

Figura 34. Prueba de igualdad de varianzas de Bartlett para la variable tenacidad



- Validación del supuesto de independencia para tenacidad: para verificar que los residuos son aleatorios e independientes. Se parte de las siguientes hipótesis estadísticas:

Ho: Los residuos son aleatorios e independientes.

Ha: Los residuos no son aleatorios ni independientes.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si el valor del estadístico Durbin Watson (DW) se encuentra por debajo del intervalo de la tabla de Durbin Watson.

Para hallar el valor DW, se toman los datos que da el software Minitab y se aplica la siguiente fórmula:

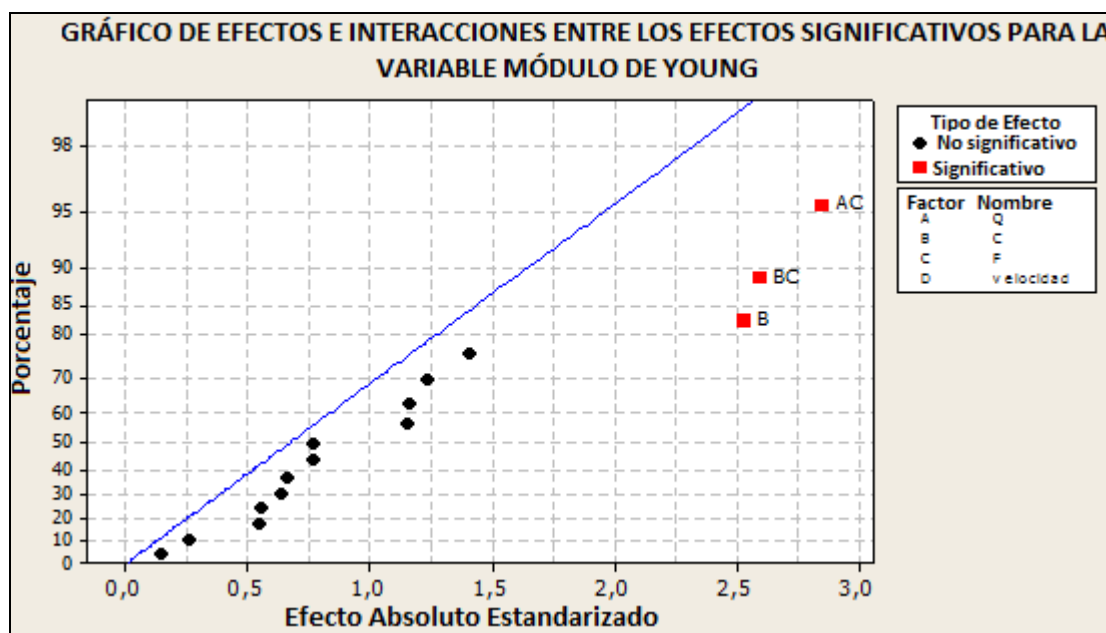
$$d = \frac{\sum_{i=2}^n (e_i - e_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^n e_i^2}$$

El valor de la prueba Durbin Watson (DW) es 2,420; se encuentra por encima del intervalo (0,904; 2,102) por tanto se valida el supuesto de aleatoriedad e independencia de los residuos. (Véase tabla 2 en el Anexo C)

4.2.2.5 Análisis estadístico del módulo de Young. En este caso se muestran los efectos y las interacciones entre los efectos que aportan a la explicación de la variación del módulo de Young. Esto se hace con el fin de realizar el análisis de varianza sólo con los factores e interacciones significativas, para explicar mejor el comportamiento de la variable de respuesta.

Los efectos son: quitosana (A), celulosa (B), fosfato (C), velocidad (D). Las interacciones entre los efectos son: AB, AC, AD, BC, BD, CD, ABC, ABD, ACD, BCD, ABC. Los cuadros rojos ilustran los efectos e interacciones significantes o aportantes. (Q, F, C, CF, QF) (Véase figura 35)

Figura 35. Gráfico de efectos para el módulo de Young



A continuación se procede a hacer el análisis sólo con los efectos y las interacciones significativas. (Véase tabla 15)

Tabla 15. Efectos e interacciones significativos para el módulo de Young

Parámetro	T	P valor
Q	-0,58	0,566
C	2,64	0,014
F	-0,80	0,433
QF	2,97	0,006
CF	-2,71	0,012
R-Sq (ajustable)	38,12%	

Para comprobar que las variables son o no significativas se deben observar los valores de los estadísticos t (o sus correspondientes valores P). Como regla práctica se puede decir que toda variable que tenga un estadístico t mayor de 2 (o un valor P menor que 0.05) es significativa. Aunque las variables quitosana y fosfato no son significativas, se van a tener en cuenta en el análisis debido a que son significativas en algunas interacciones.

El coeficiente de determinación ajustable (R-Sq), es el que me indica qué porcentaje de la variación de la variable de respuesta módulo de Young es explicada por los factores significativos. En este caso R-Sq es igual a 38,12 %. El otro 61,88 % de la variación de la variable de respuesta es debido a otros factores no tenidos en cuenta. Este porcentaje de explicación es muy bajo. Esto puede deberse al gran error experimental (4103,1), que es mayor a la variación explicada por el modelo (1347,8 y 2751,2). Es posible que el experimento no estuviera bien controlado e influyeron otros factores externos en la respuesta del módulo de Young. (Véase tabla 16)

Tabla 16. Análisis de Varianza para el módulo de Young (MPa)

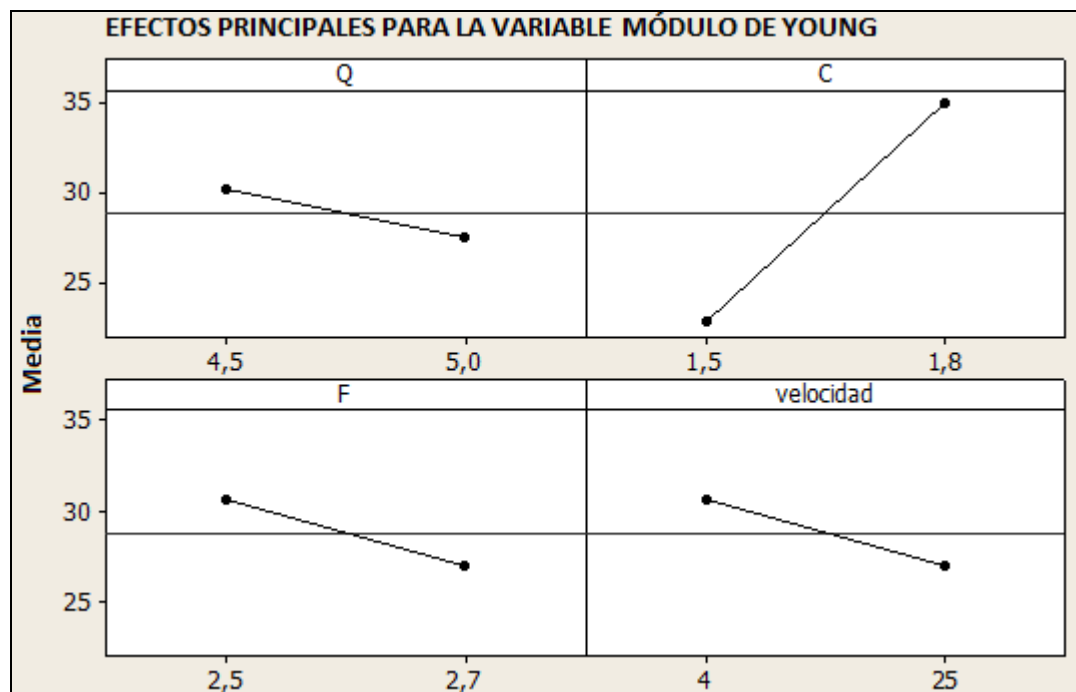
Análisis de Varianza para el módulo de Young (MPa) (códigos del programa)						
	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Efectos principales	3	1347,8	1347,8	449,3	2,64	0,071
Interacciones dobles	2	2751,2	2751,2	1375,6	8,09	0,002
Error residual	26	4423,3	4423,3	170,1		
Ajuste de Error	2	320,2	320,2	160,1	0,94	0,406
Error experimental	24	4103,1	4103,1	171,0		
Total	31	8522,3				

El análisis de la variación del módulo de Young se va a realizar de tres formas: se hace un análisis teniendo en cuenta sólo los factores principales; luego a partir de

las interacciones dobles; finalmente con interacciones triples. Además, se hará el análisis del gráfico de contorno y del gráfico de superficie de respuesta que complementan la información necesaria para concluir qué niveles de quitosana, celulosa, fosfato se deben utilizar para maximizar la rigidez del material.

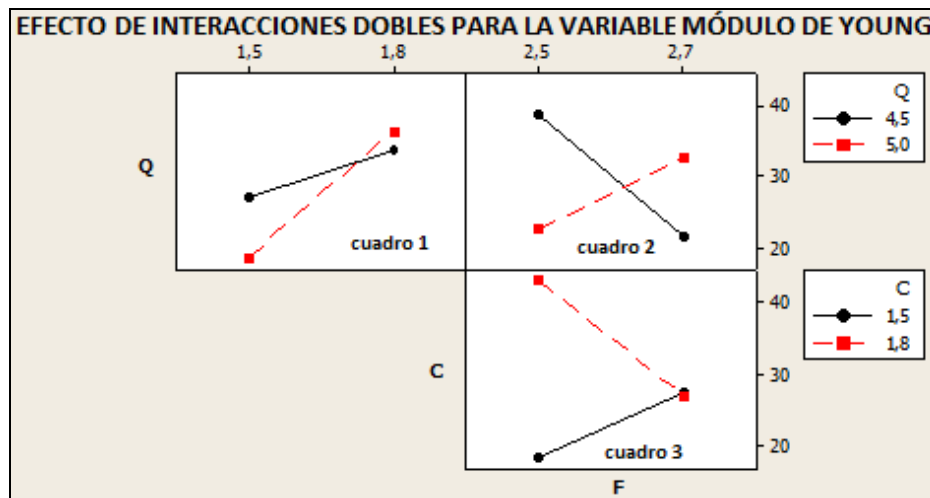
- Análisis de efectos principales: en la figura 36, se puede observar que a medida que disminuye el nivel de quitosana, de 5,0 a 4,5 g, a mayor cantidad de celulosa (1,8 g), menores niveles de fosfato (2,5 g), y a menor velocidad utilizada en el ensayo de compresión, se presenta una mayor rigidez en el material. Los cambios más significativos se dan cuando varían los niveles de celulosa.

Figura 36. Análisis de efectos principales para el módulo de Young



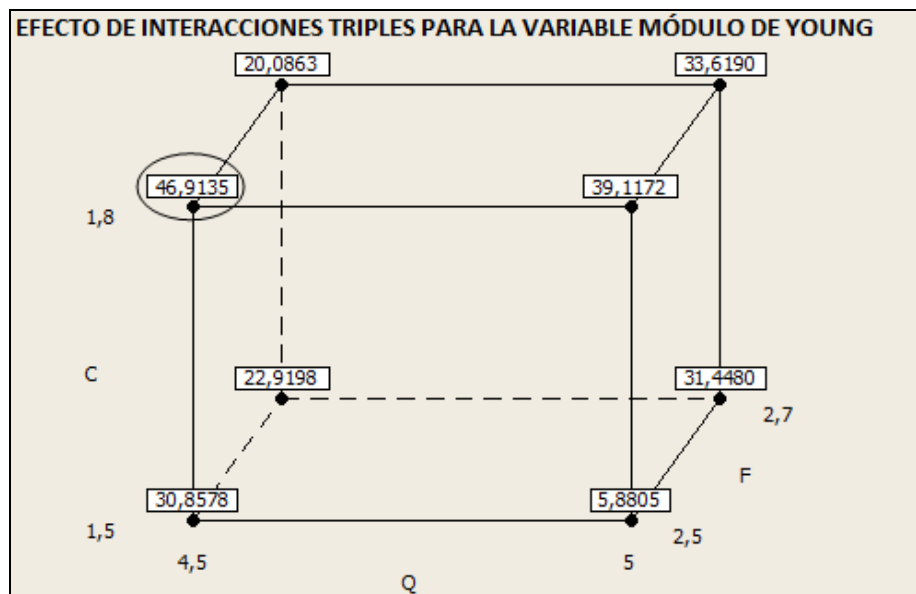
- Análisis de efectos dobles: en la figura 37 se puede observar que cuando los niveles de celulosa están en 1,8 g, no importa que niveles de quitosana se utilicen, el módulo de Young va a presentar valores altos. Pero si los niveles de celulosa que se utilizan son bajos y además los de quitosana son altos (5,0 g), los valores del módulo de Young son significativamente bajos (cuadro 1). Por otro lado, a niveles bajos de quitosana (4,5 g) y niveles bajos de fosfato (2,5 g) se obtienen valores altos del módulo de Young (cuadro 2). Finalmente, a niveles bajos de fosfato (2,5 g) y niveles altos de celulosa (1,8 g) se obtienen valores significativamente altos del módulo de Young (cuadro 3).

Figura 37. Análisis de las interacciones dobles para el módulo de Young



Análisis de las interacciones triples: en la figura 38 se puede observar que los mayores valores de módulo de Young (46,9135 MPa) se obtienen cuando los niveles de quitosana están en 4,5 g, los niveles de celulosa en 1,8 g, los niveles de fosfato en 2,5 g. En este caso la velocidad empleada en el ensayo de compresión, no afecta en nada los resultados obtenidos para el módulo de Young. Además, también se puede observar la relación de los efectos principales y las interacciones dobles con la variable de respuesta.

Figura 38. Análisis de las interacciones triples para el modulo de Young



- Análisis gráfico de contorno y del gráfico de superficie de respuesta: la figura 39 y la figura 40 nos indican que a niveles de 4,5 g en quitosana, de 1,8 g en celulosa se obtienen los mayores índices del módulo de Young, manteniendo los niveles de fosfato en 2,5 g. La velocidad no incide significativamente en la variación del módulo de Young.

Figura 39. Análisis gráfico de contorno para el módulo de Young

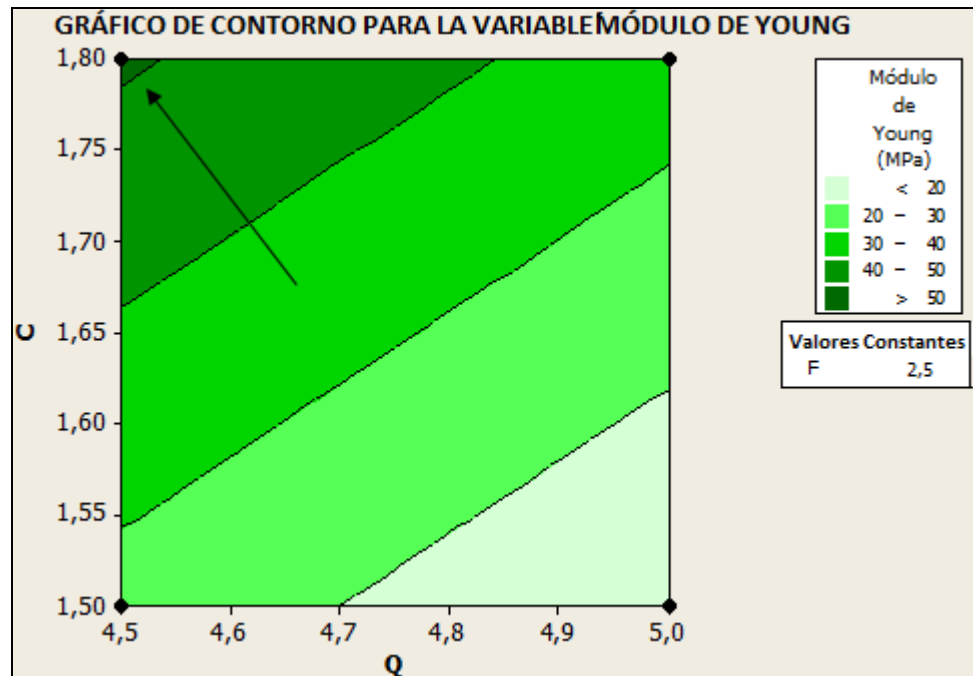
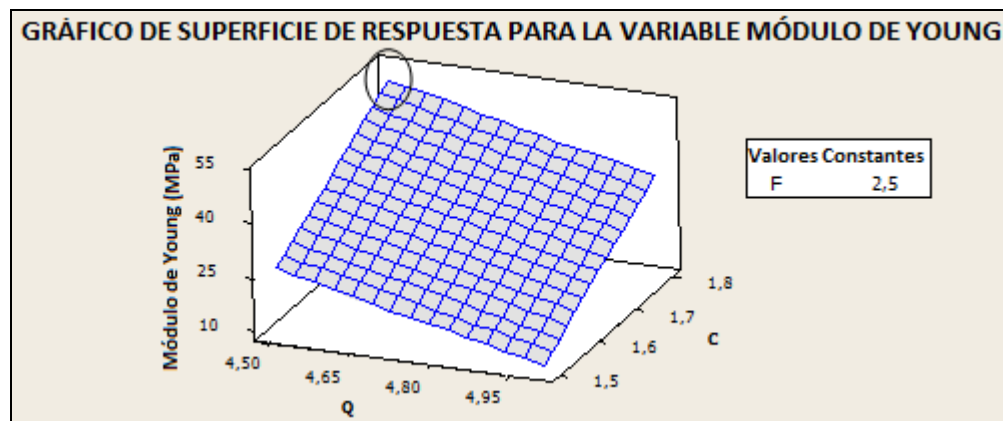


Figura 40. Análisis gráfico de superficie de respuesta para el módulo de Young



4.2.2.6 Validación de los supuestos del análisis de varianza realizado para el módulo de Young. En este caso se va a evaluar si el módulo de Young se distribuye de manera normal, con la misma varianza en cada tratamiento y si las mediciones son independientes.

- Validación del supuesto de normalidad para el módulo de Young: se quiere verificar si los datos fueron generados por un proceso normal, mediante las siguientes hipótesis estadísticas:

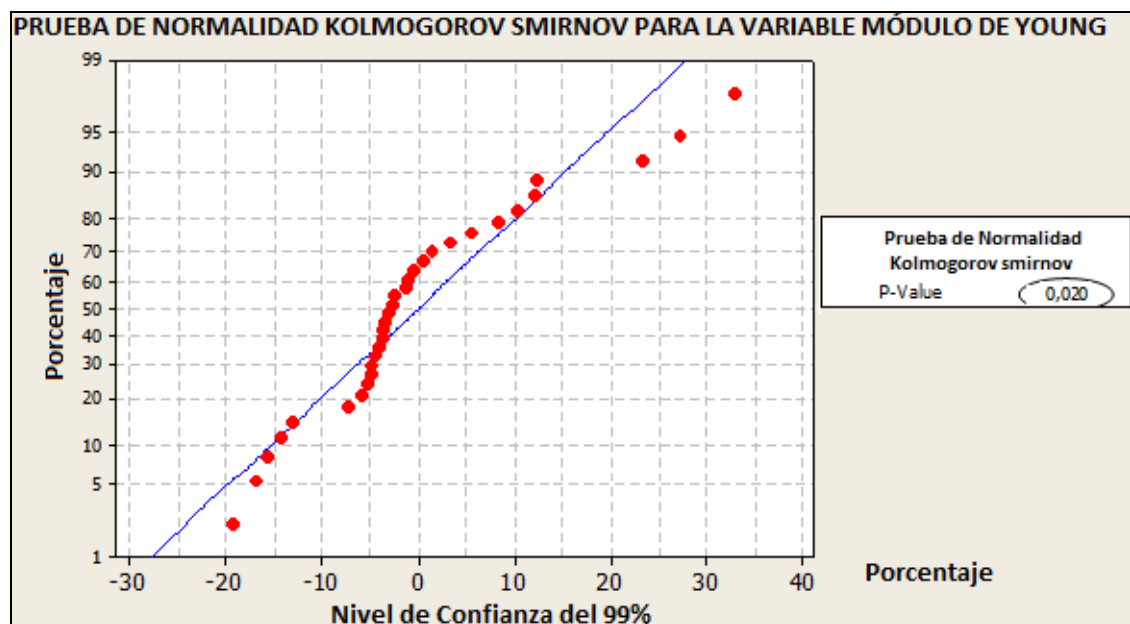
Ho: Los residuos provienen de una población que se distribuye normal.

Ha: Los residuos no provienen de una población que se distribuye normal.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 99 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si P-valor < α donde $\alpha=0,01$.

El P-valor de la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov es 0,020, mayor a 0,01, no se rechaza Ho. Se valida el supuesto de normalidad, los residuos siguen un comportamiento normal. (Véase figura 41)

Figura 41. Prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov para el modulo de Young



- Validación del supuesto de igualdad de varianzas para el módulo de Young: para verificar que los residuos presentan la misma varianza. Se parte de las siguientes hipótesis estadísticas:

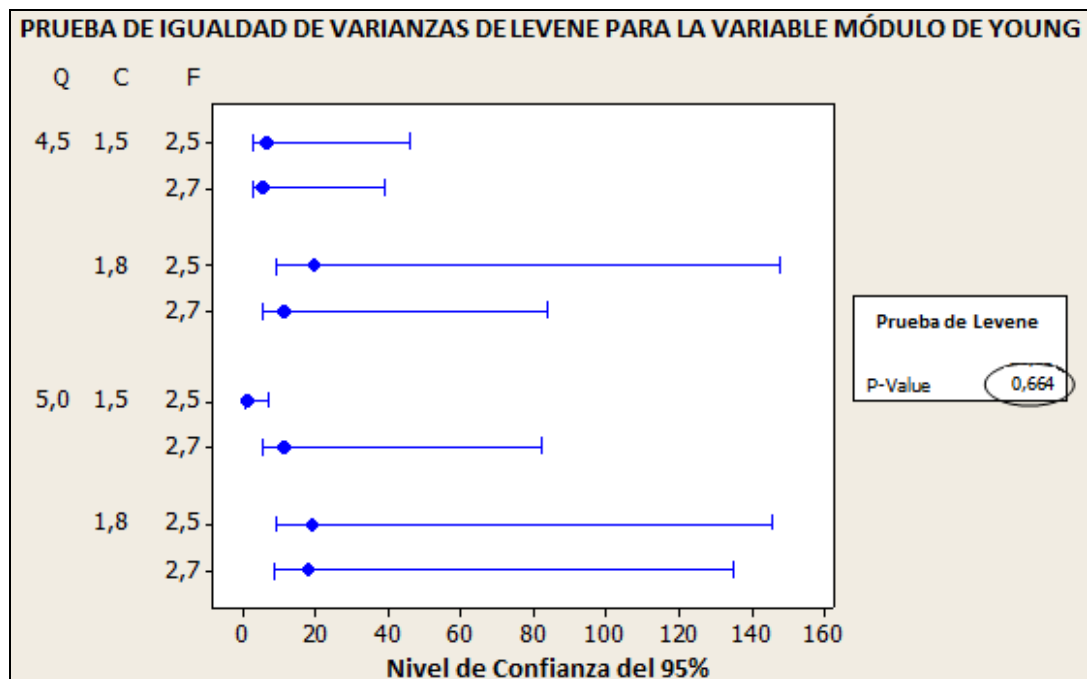
Ho: Los residuos tienen varianzas estadísticamente iguales.

Ha: Los residuos no tienen varianzas estadísticamente iguales.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si $P\text{-valor} < \alpha$ donde $\alpha=0,05$.

El P-valor de la prueba de igualdad de varianzas de Levene es 0,664, mayor a 0,05 por tanto, no se rechaza Ho. Se valida el supuesto de igualdad de varianza, los residuos tienen varianzas estadísticamente iguales. (Véase figura 42)

Figura 42. Prueba de igualdad de varianzas de Levene para el módulo de Young



- Validación del supuesto de independencia para el módulo de Young: para verificar que los residuos son aleatorios e independientes. Se parte de las siguientes hipótesis estadísticas:

Ho: Los residuos son aleatorios e independientes.
Ha: Los residuos no son aleatorios ni independientes.

Si se trabaja con un nivel de confianza del 95 %, la regla de decisión plantea que rechazo Ho si el valor del estadístico Durbin Watson (DW) se encuentra por debajo del intervalo de la tabla de Durbin Watson.

Para hallar el valor DW, se toman los datos que da el software Minitab y se aplica la siguiente fórmula:

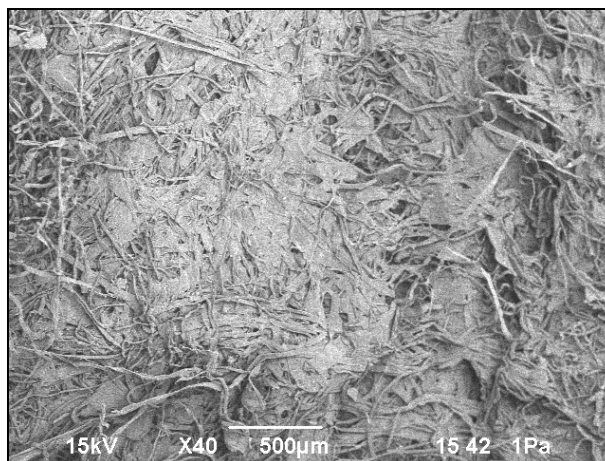
$$d = \frac{\sum_{i=2}^n (e_i - e_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^n e_i^2}$$

El valor de la prueba Durbin Watson (DW) es 1,874; se encuentra por encima del intervalo (1,109; 1,819) por tanto se valida el supuesto de aleatoriedad e independencia de los residuos. (Véase tabla 3 en el Anexo C)

4.3 CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA

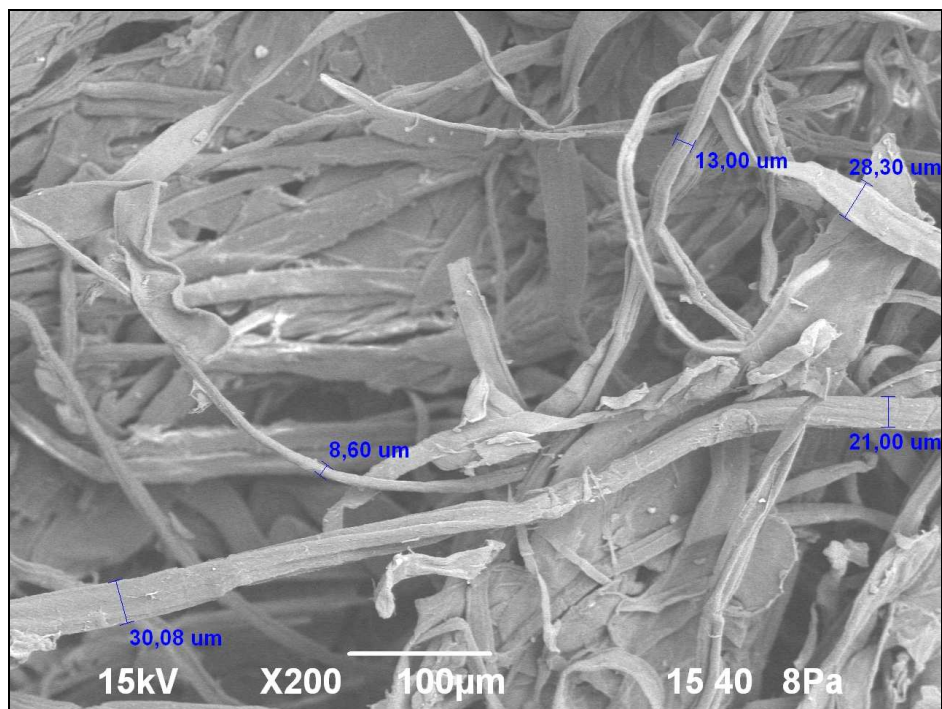
4.3.1 Imágenes obtenidas de la caracterización morfológica de las fibras de celulosa. En la figura 43 se presenta una imagen SEM de las fibras de celulosa utilizadas en el presente estudio.

Figura 43. Imagen SEM de la fibra de celulosa



La figura anterior muestra que la fibra de celulosa no se encuentra totalmente libre debido al proceso de obtención utilizado. Este procesamiento, de acuerdo a la imagen de la figura 43, confirma que la fibra no es el único componente que ha entrado a participar del relleno óseo fabricado y la determinación de este componente adicional está por fuera del alcance de este proyecto. Algunos de los componentes que pueden acompañar a la celulosa son lignina, extensina y hemicelulosa. A continuación, en la figura 44 se muestra un acercamiento de la microscopia de barrido electrónico, en donde se muestra la morfología de las fibras, y se puede observar que mantienen una forma plana.

Figura 44. Acercamiento de imagen SEM de la fibra de celulosa



4.3.2 Imágenes obtenidas de la caracterización morfológica de las muestras M1 y M2. En las siguientes gráficas se muestra el tamaño de los poros de la muestra M1 y de la muestra M2 a 10 µm (figura 45), a 5 µm (figura 46), a 1 µm (figura 47). Aunque el tamaño de los poros no es homogéneo en ambas muestras, pues se trata de rellenos en donde se requieren que puedan llenar vacíos de tamaños mucho mayores, se destaca que los poros alcanzan un tamaño mínimo de 141,74 nm.

Figura 45. Imagen SEM de las muestras M1 y M2 a 10 μm

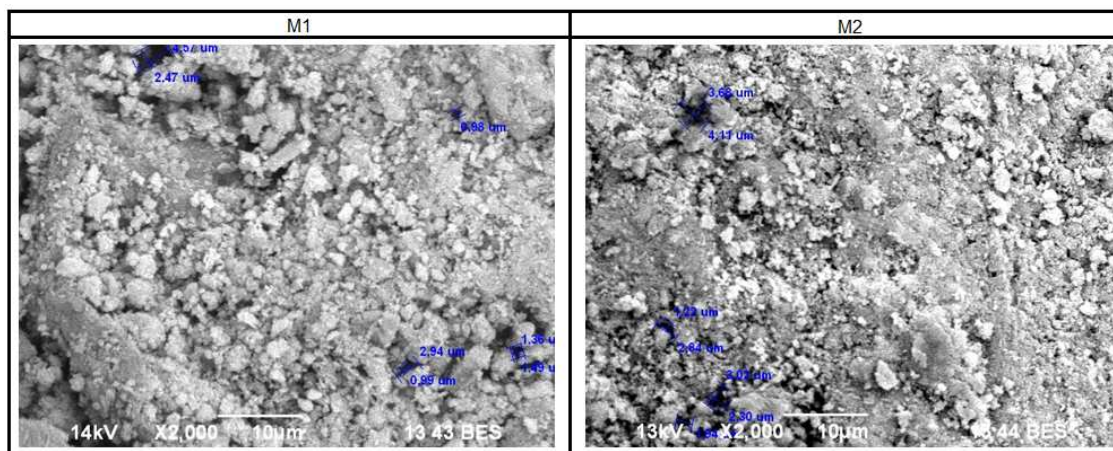


Figura 46. Imagen SEM de las muestras M1 y M2 a 5 μm

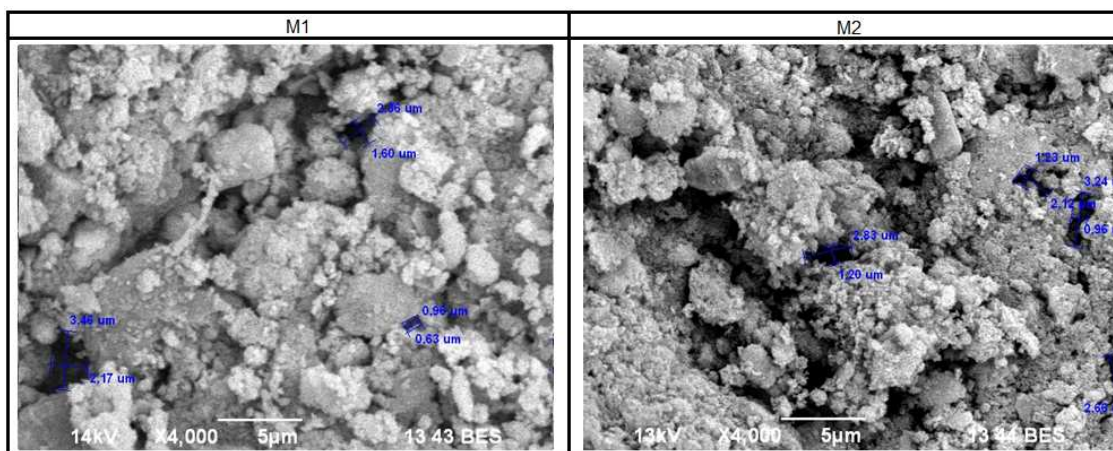
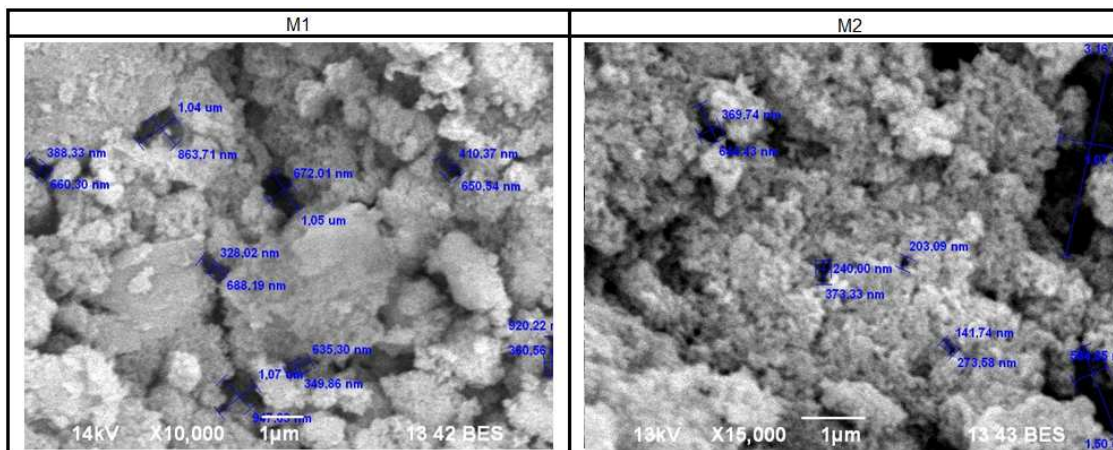


Figura 47. Imagen SEM de las muestras M1 y M2 a 1 μm



5. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio, se presentan a continuación:

- De acuerdo a los resultados de pH, se concluye que sin importar los niveles de quitosana, fosfato o celulosa que se utilicen, las muestras sintetizadas presentan un pH ácido.
- Las condiciones para obtener valores altos de tensión a la carga es trabajar en niveles altos de quitosana (5,0 g), niveles bajos de celulosa (1,5 g) y a una velocidad de 4,0 mm/min. Los niveles de fosfato evaluados no afectan significativamente la variación de la tensión a la carga.
- Las condiciones para obtener valores altos de tenacidad en el material, es trabajar en niveles altos de quitosana (5,0 g), niveles bajos de celulosa (1,5 g), niveles altos de fosfato (2,7 g) y a una velocidad de 4,0 mm/min.
- Para el módulo de Young es necesario trabajar con niveles bajos de quitosana (4,5 g), niveles altos de celulosa (1,8 g) y a un nivel de fosfato de 2,5 g. La velocidad no afecta significativamente en la variación del módulo de Young. Al haber un error experimental alto y un R-Sq bajo (38,12), no son confiables estos resultados y no se tomaron en cuenta para realizar las pruebas de SEM.
- Todos los supuestos del ANOVA se cumplen, lo cual permite confirmar que los resultados arrojados con la metodología utilizada en este proyecto, es confiable.
- Bajo las condiciones usadas en este proyecto, el tipo de celulosa y sus características morfológicas, ésta ocasiona una disminución de las propiedades mecánicas del biomaterial.
- Los poros que se encontraron en las muestras, después de haber realizado las pruebas morfológicas con SEM, son poros no homogéneos de un tamaño mínimo de 141,74 nm.

6. RECOMENDACIONES

Para la continuación del trabajo, es necesario realizar algunas recomendaciones que deben tenerse en cuenta para mejorar los resultados.

- Realizar estudios que permitan optimizar la utilización de la celulosa proveniente de la caña de azúcar, considerando diversos aspectos que pudieran aportar a la utilización de este material como refuerzo de cementos óseos.
- Utilizar un reactivo químico o componente adicional de pH básico que permita obtener un pH fisiológico en el material.

BIBLIOGRAFÍA

ALMEIDA, et al y otros y colaboradores. Chitosan, sisal cellulose, and biocomposite chitosan/sisal cellulose films prepared from thiourea/NaOH aqueous solution. En: Carbohydrate Polymers. 2010.

AN, WOOLF. Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices. En: biomaterials. 2000 vol 24, p.2635-2652.

ARIAS FERNANDEZ, José Ignacio. Nuevos enfoques para mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de compuestos cálcicos para su uso como substitutos óseos. En: REDVET Revista electrónica de Veterinaria. Diciembre, 2007, vol. VIII, número 012, 13 p.

Artrodesis cervical anterior con cajas de fusión intercorporal de carbono tipo bengal, placas slim loc y fosfato tricálcico[en línea].Bogota D.C: Sccot, 2008 [consultado 22 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: dirección electrónica: http://www.sccot.org.co/BancoMedios/Documentos%20PDF/artrodesis_cervical_anterior_con_cajas_de_fusi%C3%B3n_intercorporal_carbono_tipo_bengal.pdf

BALÁZSI Csaba, et al y otros y colaboradores. Preparation of calcium–phosphate bioceramics from natural resources. En: Journal of the European Ceramic Society. Mayo, 2006, vol. 27, p. 1601-1606.

BANKS, W. Tejidos de sostén: hueso. México: Manual Moderno, 1996, p. 300.

BJD 2005 annual report [en línea]. Washington DC: bjdonline. 2010.[consultado 15 de Abril de 2010]. Disponible en Internet: [http:// www.boneandjointdecade.org](http://www.boneandjointdecade.org)

BLACK, Jonathan. Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility. 4 ed. New York: Taylor and Francis Group, 2006. 470 p.

BORDES Perrine, et al y otros y otros colaboradores. Nano-biocomposites: Biodegradable polyester/nanoclay systems. En: Progress in Polymer Science. Enero, 2009, vol. 34, p. 125-155.

BOSTROM, et al y otros colaboradores. Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System. En: *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2001, vol. 83, p. 320-369

CASTILLO BERMÚDEZ, Oscar. Cementos de fosfatos de calcio basados en fosfato tricálcico y fosfato dicálcico. Popayán: Universidad del Cauca, 2008 [consultado 20 de Marzo 2009], disponible en pdf

CAYRON, Melissa. Nuevas formulaciones de cementos de fosfato de calcio macroporosos para la regeneración ósea [en línea], Barcelona: ETSEIB, 2005 [consultado 14 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://upcommons.upc.edu/pfc/bitstream/2099.1/3238/1/45070-1.pdf>

CHIVRAC Frédéric, et al y otros y otros colaboradores. Progress in nanobiocomposites based on polysaccharides and nanoclays. En: *Materials Science and Engineering*. Octubre, 2009, vol. 67, p. 1-17.

CORREA, et al y otros y colaboradores. Obtención de un material vítreo bioactivo como sustituto del tejido óseo [en línea], La Habana: Universidad de la Habana, 2007 [consultado 23 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://cencomed.sld.cu/socbio2007/trabajos/pdf/t025.pdf>

Criterios específicos de pureza de los aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes [en línea]. Bélgica. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 2005 [consultado 22 de abril de 2010]. Disponible en Internet: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:334:0001:0063:ES:PDF>

DAGLILAR, et al y otros y colaboradores. Water resistance of bone-cements reinforced with bioceramics. En: *Materials Letters*. Septiembre, 2006, vol. 61, p. 2295-2298.

DEGIRMENBASI Nebahat, et al y otros y otros colaboradores. Biocomposites of nanohydroxyapatite with collagen and poly(vinyl alcohol). En: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Enero, 2006, vol. 48, p. 42-49.

DESCAMPS, et al y otros y colaboradores. Manufacture of macroporous β -tricalcium phosphate bioceramics. En: Journal of the European Ceramic Society. Diciembre, 2007, vol. 28, p. 149–157.

Determinación de las condiciones optimas para la extracción de azúcares a partir de Bagazo [en línea]. Santiago de Chile: 2008 [consultado 21 de abril de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.rpiscrews.us/dept/chem-eng/Biotech-Environ/CELLULOSE/marias2.htm>

DUFFÓ, Gustavo. Biomateriales; una mejor calidad de vida. Buenos aires: Eudeba, 2009, p. 129.

DURÁN RAMOS, et al y otros y colaboradores. Ensayos de calidad al cemento óseo cubano: BONACRYL [en línea], La Habana: Centro de Biomateriales Universidad de la Habana, 2007 [consultado 02 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://cencomed.sld.cu/socbio2007/trabajos/pdf/t018.pdf>

ESCOBAR Diana Marcela, et al y otros y colaboradores. Obtención de biopolímeros de quitina y quitosana a partir de caparazón de crustáceos. Medellín: Universidad de Antioquia, 2007 [consultado 15 de Marzo 2009], disponible en pdf.

Estudios del quitosana como portador de osteoblastos en cultivo [en línea], Madrid: Universidad de Madrid, 2005 [consultado 24 de Marzo 2009], disponible en internet: <http://www.mapfre.com/ccm/content/documentos/fundacion/salud/revista-locomotor/vol03-n1-art6-preparacion-biomateriales.PDF>

FELLAH Borhane H. y LAYROLLE Pierre. Sol–gel synthesis and characterization of macroporous calcium phosphate bioceramics containing microporosity. En: Acta Biomaterialia. Diciembre, 2008, vol. 5, p. 735-742.

FERNANDES, Susana C.M., et al y otros y colaboradores. Transparent Chitosan Films Reinforced with a high content of Nanofibrillated cellulose. En: Carbohydrate Polymers. 2010.

FERNÁNDEZ AGUADO, Enrique. Obtención y caracterización de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio en el sistema CaHPO_4 — α —

Ca₃(PO₄)₂:cementos de fosfato de calcio. Trabajo de grado ingeniero de materiales. Barcelona: UPC. Departamento de ciencia de materiales e ingeniería metalúrgica, 1996, 210 p.

FERRER LOZANO, Yovanny. Hidroxiapatita como sustituto del tejido óseo [en línea], Matanzas: Universidad de Matanzas, 2008 [consultada 13 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1054/1/Hidroxiapatita-como-sustituto-del-tejido-oseo>

FRANCO, J, et al y otros y colaboradores. Procesamiento cerámico de β -FTC para la fabricación de piezas implantables. En: boletín de la sociedad española de Cerámica y Vidrio. 2007, vol.5 , p.6.

Función de los huesos largos, planos, regulares e irregulares [en línea]. Buenos Aires: Anatomofisiología. 2008 consultado 17 de Abril de 2010]. Disponible en Internet:<http://anatomofisiologia.blogspot.com/2008/01/propiedades-biomecanicas-de-los-huesos.html>

GIMENO. Sustitutivos óseos en fracturas del radio distal. En: patología del aparato locomotor. 2007, vol. 5, no. 2, p 9

GRÁGEDA ZEGARRA, Mario y MONTESINOS, Susana. Aplicaciones de microscopia electrónica de barrido (SEM) y análisis de fractura de una aleación de Cu-10Al. Trabajo de grado físico. Santiago de Chile: Universidad de Chile, Facultad de ciencias físicas y matemáticas 2009. 180 p.

GUTIÉRREZ PULIDO, Humberto y SALAZAR Román de la Vara. Análisis y Diseño de Experimentos. 6 ed. McGraw-Hill, 2004, 571 p.

HANDOLL y WATTS. Injertos y sustitutos óseos para el tratamiento de la fractura distal del radio en adultos [en línea], Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 [consultada 12 Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.update-software.com/AbstractsES/AB006836-ES.htm>

HERNÁNDEZ, et al y otros y colaboradores. Formulación de cementos bioactivos mediante la adición de sales de hidroxiapatita-estroncio [en línea], Cataluña:

Universidad Politécnica de Cataluña, 2008 [consultada 10 Marzo 2009], disponible en Internet: <http://upcommons.upc.edu/revistes/handle/2099/6824>

Hidroxiapatita como sustituto del tejido oseo [en línea]. Madrid: Portales médicos, 2008 [consultado 22 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: dirección electrónica: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1054/2/Hidroxiapatita-como-sustituto-del-tejido-oseo>

HUAN Zhiguang, et al y otros y colaboradores. Novel bioactive composite bone cements based on the β -tricalcium phosphate–monocalcium phosphate monohydrate composite cement system. En: Acta Biomaterialia. Octubre, 2008, vol. 5, p. 1253-1264

JOHNSON, et al y otros y colaboradores. 1982. Saccharification of complex [32] cellulosic substrates by the cellulase system from Clostridium thermocellus. Appl. Environ. Microbiol. 43: 1125-1132.

JULKAPLI Nurhidayatullaili Muhd y AKIL Hazizan Md. Degradability of kenaf dust-filled chitosan biocomposites. En: Materials Science and Engineering C. Mayo, 2008, vol. 28, p.1100-1111.

KIM SEOK Bong, et al y otros y colaboradores. The characteristics of a hydroxyapatite–chitosan–PMMA bone cement. En: Biomaterials. Enero, 2004, vol. 25, p. 5715-5723.

KUMAR Annamalai Pratheep y SINGH Raj Pal. Biocomposites of cellulose reinforced starch: Improvement of properties by photo-induced crosslinking. En: Bioresource Technology. Mayo, 2008, vol. 99, p. 8803-8809.

La celulosa en la industria [en línea]. Santiago de Chile: Empresas Cmpc, 2007 [consultado 08 de Noviembre de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.papelnet.cl/celulosa/fase2.htm>

LALEGNAME, et al y otros y colaboradores. Análisis micromecánico del huesos. En: Mecánica computacional. 2002, vol. 21, p.2530-2538

LARRY. Bioceramics: From Concept to Clinic. En Journal:ceram.soc.1991, vol.74, p. 1487-1510

LEMUS, Juan y MARTÍNEZ, Ligia. Obtención y uso de quitosana para tratamientos dérmicos a partir de exoesqueleto de camarón: usos quitosana. Trabajo de grado ingeniero químico. Guatemala. Universidad Rafael Landívar Facultad de Ingeniería. 2006, p. 89

LIACOURAS, Peter C., et al y otros y otros colaboradores. Effect of Pigmentation on the Mechanical and Polymerization Characteristics of Bone Cement. En: The Journal of Arthroplasty. Enero, 2006, Vol. 21, No. 4, p. 606-611.

LYND, et al y otros y colaboradores. 2002. Microbial cellulose utilization: fundamentals and biotechnology. Microb. Mol. Biol. Rev. 66: 506-577.

MARTÍNEZ, Bernabeu, et al y otros colaboradores. Estudio de la composición ósea para su apropiada regeneración con materiales implantados. En: patología del aparato locomotor. 2008, vol. 4, no. 2, p 6

MAYA Jacob John y SABU Thomas. Biofibras y biocomposites. En: Carbohydrate Polymers. Mayo, 2008, vol. 71, p. 343-364.

Microscopia Electrónica De Barrido (SEM) [en línea]. México: Universidad Autónoma de México, 2008 [consultado 17 de junio de 2010]. Disponible en Internet: http://www.slideshare.net/opticayfisicamoderna/microscopio-electrnico-eqsrc=related_normal&rel

MENDIZÁBAL, Eduardo. Desarrollan en la UdeG cementos óseos de materiales bioactivos [en línea], Guadalajara: Universidad de Guadalajara, 2008 [consultada 13 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://www.jornada.unam.mx/2008/05/14/index.php?section=ciencias&article=a02n1cie>

MURUGAN, Ramakrishna, A. Development of nanocomposites for bone grafting. En: Elsevier: Composites Science and Technology. 2005, vol. 65, p 2385-2406.

NAVA PEREZ, Mónica. Científicos mexicanos elaboran cemento óseo mejorado [en línea], Yucatán: DICYT, 2008 [consultado 01 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.dicyt.com/noticias/cientificos-mexicanos-elaboran-cemento-oseo-mejorado>

NAVARRO, Melba. Desarrollo y caracterización de materiales biodegradables para regeneración ósea. [En línea]: Hueso. Madrid: tesis doctorales cesca, 2005 [consultado 2 de abril de 2010]. Disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UPC/AVAILABLE/TDX0315106144530//02Mnt02de11.pdf

PEÑALOZA CATALÁN David Alejandro. EVALUACIÓN TÉCNICO-ECONÓMICA DE LA APLICACIÓN DE HONGOS DE PUDRICIÓN BLANCA (HPB) EN PULPAJE KRAFT. Memoria para optar al Título Profesional de Ingeniero Forestal. Santiago de Chile: Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Forestales. 2004. P 9.

Physiological Studies of Cellulase (Avicelase) Synthesis in *Streptomyces reticuli* [en línea]. Rockville Pike.: Appl Environ Microbiol, 1996 [consultado 29 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1388813/>

PIZZI, et al y otros y otros colaboradores. High resin content natural matrix–natural fibre biocomposites. En: Industrial Crops and Products. Marzo, 2009, vol. 30, p. 235-240.

RAMESH, et al y otros y colaboradores. Densification behaviour of nanocrystalline hydroxyapatite bioceramics. En: journal of materials processing technology. Diciembre, 2008, vol. 206, p. 221-230.

RENLONG Xin, et al y otros y otros colaboradores. A comparative study of calcium phosphate formation on bioceramics *In Vitro* and in vivo. En: Biomaterials. Junio, 2005, vol. 26, p. 6477-6486.

RIVERA, Noé. Análisis De La Capacidad De Drenado De Celulosa De Bagazo De Caña De Azúcar. Trabajo de grado Ingeniero químico. San José: Universidad San José. Facultad de ingeniería. 2007

SHACKELFORD, James. Introducción a la ciencia de materiales para ingenieros. 6 ed. PEARSON: Prentice Hall, 2006, 839 p.

SANZANA, Edgardo. Evaluación de un cemento fosfocálcico como sustitutivo óseo in vivo en conejos. En: Revista Chilena de Cirugía. Diciembre, 2006, vol. 58, no. 6, p. 10-20.

SERGEY. Bioceramics of calcium orthophosphates. En: Biomaterials. (2010), vol 31, p.1465-1485.

TÖRMÄLÄ, et al y otros colaboradores. Bioabsorbable Polymers: materials technology and surgical applications. Proc Inst Mech Engrs 1998; p. 101-111.

TORO, Patricio, et al y otros y otros colaboradores. Eggshell, a new bio-filler for polypropylene composites. En: Materials Letters. Febrero, 2007, vol. 61, p. 4347-4350.

Usos Microscopia Electrónica De Barrido (SEM) [en línea]. Madrid: tesis doctorales [consultado 17 de junio de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.tesismonografias.net/microscopia-electronica-de-barrido-EDS-WDS/2/>

VALLET-REGÍ, María, et al y otros y colaboradores. Bioceramics and pharmaceuticals: A remarkable synergy. En: Solid State Sciences. Abril, 2007, vol. 9, p. 768-776.

----- . Evolution of bioceramics with in the field of biomaterials. En: C. R. Chimie. 2009, p.12

VELÁSQUEZ, Cristóbal. Algunos usos del quitosana en sistemas acuosos[en línea]. Bogota D.C.: Universidad de los Andes, 2008. [consultado 02 de noviembre de 2009]. Disponible en Internet: <http://healthlibrary.epnet.com/getcontent.aspx?token=0d429707-b7e1-4147-9947>

VÍLCHEZ, Susana. Nuevos tratamiento de lana con enzimas. Trabajo de grado ingeniero químico. Barcelona. Universidad de Barcelona Facultad de Ingeniería. 2005, p. 89

VILLEE, Claude. Biología: Estructuras y funciones celulares. 8 ed. México: McGraw Hill, 1996, p.994

WILLIAMS. Definitions in Biomaterials [en línea]. Amsterdam, 1987. [consultado 03 de Abril 2010]. Disponible en: <http://www.amemi.org/Docs/simposiamateriales/crecimientobiomimetico.pdf>

YIN, et al y otros y otros colaboradores. An overview of *In Vitro* abrasive finishing & CAD/CAM of bioceramics in restorative dentistry. En: International Journal of Machine Tools & Manufacture. Septiembre, 2005, vol. 46, p. 1013-1026.

REFERENCIAS

[1] NAVA PEREZ, Mónica. Científicos mexicanos elaboran cemento óseo mejorado [en línea], Yucatán: DICYT, 2008 [consultado 01 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.dicyt.com/noticias/cientificos-mexicanos-elaboran-cemento-oseo-mejorado>

[2] I. DURÁN RAMOS, L., et al o y otros colaboradores. Ensayos de calidad al cemento óseo cubano: BONACRYL [en línea], La Habana: Centro de Biomateriales Universidad de la Habana, 2007 [consultado 02 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://cencomed.sld.cu/socbio2007/trabajos/pdf/t018.pdf>

[3] HERNÁNDEZ ARAMBURU, Lidia. Cementos terapéuticos para lesiones vertebrales [en línea], País Vasco: Universidad del país Vasco, 2007 [consultado 05 Marzo de 2009], disponible en Internet: http://www.basqueresearch.com/tesia_irakurri.asp?Kodea=109&lehiaketa_urtea=2007&hizk=G

[4] HANDOLL y WATTS, Injertos y sustitutos óseos para el tratamiento de la fractura distal del radio en adultos [en línea], Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 [consultado 12 Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.update-software.com/AbstractsES/AB006836-ES.htm>

[5] Desarrollan en la UdeG cementos óseos de materiales bioactivos [en línea], Guadalajara: Universidad de Guadalajara, 2008 [consultado 13 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://www.jornada.unam.mx/2008/05/14/index.php?section=ciencias&article=a02n1cie>

[6] HANDOLL y WATTS, Injertos y sustitutos óseos para el tratamiento de la fractura distal del radio en adultos [en línea], Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 [consultado 12 Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.update-software.com/AbstractsES/AB006836-ES.htm>

[7] Un grupo de investigación desarrolla nuevos cementos para lesiones vertebrales [en línea], País Vasco: Universidad del país Vasco, 2008 [consultado 12 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.plataformasinc.es/index.php/esl/Noticias/Un-grupo-de-investigacion-desarrolla-nuevos-cementos-para-lesiones-vertebrales>

[8] FERNÁNDEZ AGUADO, Enrique. Obtención y caracterización de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio en el sistema CaHPO_4 --- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [en línea], Cataluña: Universidad Politécnica de Cataluña, 2008 [consultado 10 Marzo 2009], disponible en Internet: http://www.tdr.cesca.es/TDX-0201108-122633/index_cs.html

[9] Un grupo de investigación desarrolla nuevos cementos para lesiones vertebrales [en línea], País Vasco: Universidad del país Vasco, 2008 [consultado 12 de Marzo de 2009], disponible en Internet: <http://www.plataformasinc.es/index.php/esl/Noticias/Un-grupo-de-investigacion-desarrolla-nuevos-cementos-para-lesiones-vertebrales>

[10] FERRER LOZANO, Yovanny. Hidroxiapatita como sustituto del tejido óseo [en línea], Matanzas: Universidad de Matanzas, 2008 [consultado 13 de Marzo 2009], disponible en Internet: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1054/1/Hidroxiapatita-como-sustituto-del-tejido-oseo>

[11] KUMAR Annamalai Pratheep y SINGH Raj Pal. Biocomposites of cellulose reinforced starch: Improvement of properties by photo-induced crosslinking. En: Bioresource Technology. Mayo, 2008, vol. 99, p. 8803-8809.

ANEXOS

Anexo A. Norma ASTM D 6739. Standard Test Method for Silica-pH Value¹

3. Significance and Use

3.1 The pH level of silica, as measured by this test method, is known to affect the vulcanization of some rubber compounds. Refer to Test Method E 70 for a fuller understanding of pH and a more detailed procedure for making pH measurements.

4. Apparatus

4.1 *pH Meter*, (digital is recommended), having an accuracy of 60.05 pH and equipped with a combination electrode.

4.2 *Mortar and Pestle*.

4.3 *Beaker*, glass, 150 cm³ with watch glass.

4.4 *Magnetic Stirring Bar and Stirrer*.

5. Reagents

5.1 *Degassed, Neutral Water*. Boil a container of either distilled or deionized water for 10 min, cover, and allow to cool to room temperature, or purge the water with nitrogen gas for 20 min using a fritted bubbler.

5.2 *Buffer Solutions*, pH of 4.00, 7.00, and 10.00.

6. Procedure

6.1 Pulverize pelleted or granulated silica to a fine powder, using a mortar and pestle.

6.2 Weigh 5 g of silica to the nearest 0.1 g into a 150 cm³ glass beaker.

6.3 Add 100 cm³ of degassed, neutral water.

6.4 Cover the glass beaker with a watch glass and stir the mixture for 5 min at room temperature.

6.5 Standardize the pH meter with two buffer solutions that bracket the expected pH value of the silica. Rinse the electrode with distilled water and wipe clean after each test.

6.6 Place the electrode in the silica/water mixture, continuing to stir with the magnetic stirrer. When a constant pH is obtained, record the pH to the nearest 0.05 pH unit.

6.7 Rinse the electrode with distilled water. Store electrode in accordance with manufacturer's instructions when not in use.

7. Report

7.1 Report the following information:

7.1.1 Identification of the sample, and

7.1.2 Result obtained, reported to the nearest 0.1 unit.

8. Precision and Bias

8.1 No precision and bias study has been performed for this method.

9. Keywords

9.1 pH; silica

¹ This test method is under the jurisdiction of ASTM Committee D11 on Rubber and is the direct responsibility of Subcommittee D11.20 on Compounding Materials and Procedures.

Current edition approved Oct. 1, 2006. Published November 2006. Originally approved in 2001. Last previous edition approved in 2001 as D 6739 – 01.

Fuente: Normas ASTM

Anexo B Norma ASTM F 451. Standard Specification for Acrylic Bone Cement¹

3. Terminology

3.1 *Definitions of Terms Specific to This Standard:*

3.1.1 *Doughing time*—the time after commencement of mixing at which the mixture ceases to adhere to a standard probe (see 7.5).

3.1.2 *Exothermic or maximum temperature*—the maximum temperature of the mixture due to self-curing in a standard mold (see 7.6).

3.1.3 *Extrusion*—the rate of flow of the material through a standard orifice under load (see 7.8.1).

3.1.4 *Intrusion*—the distance of flow of the mixture into a standard mold under load (see 7.8.3).

3.1.5 *Setting time*—the time after commencement of mixing at which the temperature of the curing mass equals the average of the maximum and ambient temperatures (see 7.7).

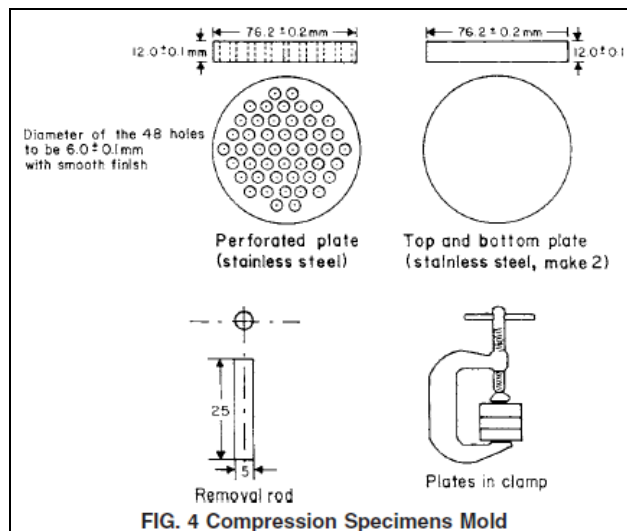
3.1.6 *Unit*—one package or vial of premeasured powder component and one package or vial of premeasured liquid component.

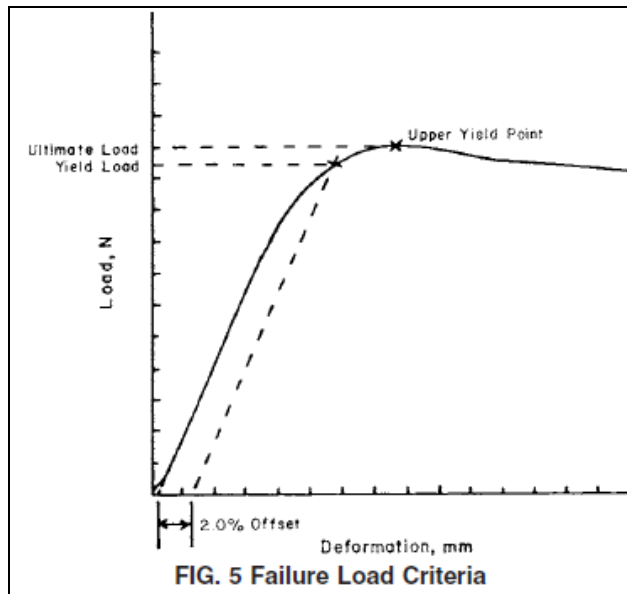
7. Test Methods and Sample Size

7.9 *Compressive Strength*—The test specimens shall be cylinders 12 mm high and 6 mm in diameter. The ends of the specimens shall be flat and smooth and shall be parallel to each other and at right angles to the long axis of the cylinder. An apparatus found convenient for forming these test cylinders is shown in Fig. 4. An apparatus containing additional or fewer holes may be used as long as adequate spacing between holes is maintained. A mold release agent or silicone spray may be sparingly applied to facilitate specimen removal.

7.9.1 Place the specimen mold on a flat glass or smooth metal plate and slightly overfill using one unit of mixed cement of standard proportions at the commencement of dough time. Press a second flat glass or smooth metal plate on top of the mold. Hold the mold and plates firmly together with a small C-clamp. Then, 1 h later, surface the ends of the cylinder plane at right angles to the axis. The ends of the specimens may be ground flat to the axis by use of a small amount of 240-mesh silicon carbide powder and water. Draw the molds containing the specimens back and forth across the plate coated with the abrasive and water. After surfacing, remove the specimens from the mold. The specimens should be visually examined for surface defects. A surface defect is defined as a surface discontinuity greater than 500 microns in major diameter. Acceptable specimens for testing shall appear to be uniform and meet the dimensional requirements of 7.9. A minimum of five specimens shall be selected from the remaining acceptable specimens and tested. Report the results of all specimens tested.

7.9.2 The time lapse between the start of mixing and the measurement of the compressive strength testing shall be 24 ± 2 h. Storage of the specimens before testing shall be at 23 ± 2 °C and 50 ± 10 % relative humidity. Run specimens on any universal testing machine equipped to record load versus deformation. Employ a deformation cross head speed of 20 to 25.4 mm/min. Test the specimens without use of any type of pad between the specimen and the platens of the machine. The failure load shall be the load at the 2.0 % offset (2.0 % proof stress), upper yield point, or at fracture, whichever occurs first (Fig. 5).





7.9.2.1 The load at 2.0 % offset is the load at the intersection of the load deformation curve and a straight line parallel to the Hookean portion of the curve (See Fig. X1.1 in Test Method D 695) but offset along the deformation axis by 2.0 % of the test's gauge length (specimen's height).

7.9.2.2 Calculate the compressive strength as the failure load divided by the calculated cross-sectional area.

7.9.2.3 Report the compressive strength of the material as the average of the compression strengths of the specimens tested in 7.9.2 to the nearest 1 MPa (145 psi). A minimum of five specimens is required.

¹ This specification is under the jurisdiction of ASTM Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devices and is the direct responsibility of Subcommittee F04.11 on Polymeric Materials.

Current edition approved Aug. 1, 2008. Published September 2008. Originally approved in 1976. Last previous edition approved in 2007 as F 451 – 99a (2007) ¹

Fuente: Normas ASTM

Anexo C. Tablas de Durbin Watson

Tabla 1. Prueba de aleatoriedad e independencia Durbin Watson para la variable Resistencia a la Compresión

e_i	e_{i-1}	$(e_i - e_{i-1})^2$	e_i^2
0,5775123			0,33352045
-0,4792623	-0,5775123	0,00965306	0,22969235
-0,20811475	-0,4792623	0,07352099	0,04331175
0,25351025	-0,20811475	0,21309764	0,06426744
0,3697623	0,25351025	0,01351454	0,13672415
0,0020123	0,3697623	0,13524006	4,0493E-06
0,03948975	0,0020123	0,00140456	0,00155944
-0,43388525	0,03948975	0,22408389	0,18825641
-0,5605123	-0,43388525	0,01603441	0,31417403
0,6527377	-0,5605123	1,47197556	0,42606651
0,57288525	0,6527377	0,00637642	0,3281975
0,18551025	0,57288525	0,15005939	0,03441405
0,3477623	0,18551025	0,02632573	0,12093861
0,2450123	0,3477623	0,01055756	0,06003102
-0,18351025	0,2450123	0,18363157	0,03367601
-0,22588525	-0,18351025	0,00179564	0,05102414
0,4612623	-0,22588525	0,47217174	0,2127629
0,7815123	0,4612623	0,10256006	0,61076147
0,09848975	0,7815123	0,46651979	0,00970023
-0,05588525	0,09848975	0,02383164	0,00312316
-0,2255123	-0,05588525	0,02877334	0,0508558
-0,3702623	-0,2255123	0,02095256	0,13709417
0,23063525	-0,3702623	0,36107785	0,05319262
0,12426025	0,23063525	0,01131564	0,01544061
0,0272623	0,12426025	0,0094086	0,00074323
-0,3054877	0,0272623	0,11072256	0,09332274
-0,61651025	-0,3054877	0,09673502	0,38008488
-0,22988525	-0,61651025	0,14947889	0,05284723
0,1574877	-0,22988525	0,1500578	0,02480238
-0,5262623	0,1574877	0,46751406	0,276952
0,06663525	-0,5262623	0,35152749	0,00444026
0,38226025	0,06663525	0,09961914	0,1461229
		5,45953723	4,4381045
	d =	1,23015067	
	dl =	0,904	
	du =	2,102	
	k =	8	

Tabla 2. Prueba de aleatoriedad e independencia Durbin Watson para la variable Tenacidad

e_i	e_{i-1}	$(e_i - e_{i-1})^2$	e_i^2
2,2908E-06			5,2479E-12
-1,2342E-05	2,2908E-06	2,1413E-10	1,5233E-10
3,7481E-06	-1,2342E-05	2,589E-10	1,4048E-11
3,2517E-06	3,7481E-06	2,4636E-13	1,0574E-11
1,2311E-05	3,2517E-06	8,2077E-11	1,5157E-10
-6,6692E-06	1,2311E-05	3,6026E-10	4,4479E-11
-1,6268E-06	-6,6692E-06	2,5426E-11	2,6466E-12
7,1852E-06	-1,6268E-06	7,7652E-11	5,1627E-11
-3,6505E-06	7,1852E-06	1,1741E-10	1,3326E-11
1,8096E-06	-3,6505E-06	2,9813E-11	3,2745E-12
8,9648E-06	1,8096E-06	5,1197E-11	8,0368E-11
4,3497E-06	8,9648E-06	2,1299E-11	1,892E-11
-6,8546E-06	4,3497E-06	1,2553E-10	4,6985E-11
1,3988E-06	-6,8546E-06	6,8119E-11	1,9568E-12
-1,5183E-05	1,3988E-06	2,7496E-10	2,3053E-10
1,0164E-06	-1,5183E-05	2,6243E-10	1,0331E-12
-8,9861E-06	1,0164E-06	1,0005E-10	8,075E-11
3,12E-05	-8,9861E-06	1,6149E-09	9,7342E-10
8,873E-06	3,12E-05	4,9848E-10	7,8731E-11
-1,3059E-05	8,873E-06	4,8102E-10	1,7054E-10
6,3656E-06	-1,3059E-05	3,7732E-10	4,0521E-11
-4,4195E-06	6,3656E-06	1,1632E-10	1,9532E-11
-3,1978E-06	-4,4195E-06	1,4925E-12	1,0226E-11
6,4124E-06	-3,1978E-06	9,2355E-11	4,1118E-11
-8,9518E-06	6,4124E-06	2,3606E-10	8,0135E-11
-2,7989E-06	-8,9518E-06	3,7858E-11	7,8339E-12
-2,2883E-06	-2,7989E-06	2,6071E-13	5,2364E-12
-1,241E-05	-2,2883E-06	1,0246E-10	1,5402E-10
7,4752E-06	-1,241E-05	3,9544E-10	5,5879E-11
-8,1783E-06	7,4752E-06	2,4503E-10	6,6884E-11
7,1015E-07	-8,1783E-06	7,9004E-11	5,0431E-13
3,2542E-06	7,1015E-07	6,4721E-12	1,059E-11
		6,354E-09	2,6248E-09
	d =	2,42071209	
	dl =	0,904	
	du =	2,102	
	k =	8	

Tabla 3. Prueba de aleatoriedad e independencia Durbin Watson para la variable Módulo de Young

e_i	e_{i-1}	$(e_i - e_{i-1})^2$	e_i^2
-3,72575			13,8812131
-2,403125	-3,72575	1,74933689	5,77500977
-2,601	-2,403125	0,03915452	6,765201
27,251125	-2,601	891,149367	742,623814
12,3195	27,251125	222,953425	151,77008
-3,595625	12,3195	253,291204	12,9285191
-16,78475	-3,595625	173,953018	281,727833
-15,672375	-16,78475	1,23737814	245,623338
-5,29675	-15,672375	107,653594	28,0555606
-14,300125	-5,29675	81,0607614	204,493575
-5,935	-14,300125	69,9753163	35,224225
-4,925875	-5,935	1,01833327	24,2642445
-1,0875	-4,925875	14,7331226	1,18265625
8,279375	-1,0875	87,7383473	68,5480504
-4,36975	8,279375	160,000363	19,0947151
3,374625	-4,36975	59,9753441	11,3880939
-3,38175	3,374625	45,6486031	11,4362331
-0,429125	-3,38175	8,71799439	0,18414827
32,914	-0,429125	1111,76398	1083,3314
-4,163875	32,914	1374,76881	17,337855
5,5455	-4,163875	94,2719629	30,7525703
-1,216625	5,5455	45,7263345	1,48017639
23,25025	-1,216625	598,627972	540,574125
-3,036375	23,25025	690,986654	9,21957314
-4,77675	-3,036375	3,02890514	22,8173406
12,127875	-4,77675	285,766346	147,085352
-7,197	12,127875	373,450794	51,796809
-13,156875	-7,197	35,52011	173,10336
0,4035	-13,156875	183,88377	0,16281225
1,537375	0,4035	1,28567252	2,36352189
-19,27675	1,537375	433,2278	371,593091
10,329625	-19,27675	876,537441	106,701153
		8289,74122	4423,28564
	d =	1,87411393	
	dl =	1,109	
	du =	1,819	
	k =	5	